

Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf der NO-Metabolitenkonzentration im cerebralen  
Mikrodialysat bei 34 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von Katja Dittmann  
aus Freiburg i. Br.

Giessen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie  
Neurochirurgische Klinik

Direktor: Prof. Dr. med. D.-K. Böker  
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Priv.- Doz. Dr. med. W. Deinsberger

Gutachter: Prof. Dr. med. F. Dreyer

Tag der Disputation: 03.02.2006

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>1</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Die Subarachnoidalblutung.....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Inzidenz und Ätiologie der Subarachnoidalblutung.....	3
1.1.2 Lokalisation der Aneurysmen.....	4
1.1.3 Symptomatik der Subarachnoidalblutung.....	4
1.1.4 Klinische Einteilung der Subarachnoidalblutung.....	4
1.1.5 Diagnostik der Subarachnoidalblutung.....	5
1.1.6 Therapie der Subarachnoidalblutung.....	5
<b>1.2 Der Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung.....</b>	<b>6</b>
1.2.1 Häufigkeit.....	6
1.2.2 Symptomatik und Diagnostik.....	6
1.2.3 Therapie.....	8
<b>1.3 Stickstoffmonoxid (NO).....</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Cerebrale Mikrodialyse.....</b>	<b>9</b>
<b>1.5 Problemendarstellung.....</b>	<b>10</b>
<b>1.6 Zielsetzung der Studie.....</b>	<b>11</b>
<b>2 MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Patienten.....</b>	<b>13</b>
2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien.....	13
2.1.2 Patientendaten.....	13
2.1.2.1 Prozentualer Anteil der Lokalisation der Aneurysmen.....	14
2.1.3 Hunt & Hess-Grad der Patienten.....	14
2.1.4 Patientengruppen.....	15
2.1.4.1 Patienten mit/ohne Vasospasmus.....	15
2.1.4.2 Patientengruppen nach Zeitraum ab Blutungsbeginn bis zur OP.....	16
<b>2.2 Cerebrale Mikrodialyse.....</b>	<b>17</b>
2.2.1 Prinzip der Mikrodialyse.....	17
2.2.2 Platzierung des Mikrodialysekatheters.....	18
2.2.3 Sammelmodus.....	19
<b>2.3 Bestimmung von Stickstoffmonoxid.....</b>	<b>19</b>
<b>2.4 Bestimmung anderer cerebraler Metaboliten.....</b>	<b>21</b>

<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>24</b>
<b>3.1</b>	<b>NO-Metaboliten-Konzentration .....</b>	<b>24</b>
<b>3.2</b>	<b>Korrelation zwischen NO und Glutamat, Pyruvat, Glycerin, Glucose, Laktat ....</b>	<b>30</b>
<b>3.3</b>	<b>Glutamat-Konzentration .....</b>	<b>33</b>
<b>3.4</b>	<b>Pyruvat-Konzentration.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5</b>	<b>Glycerin-Konzentration.....</b>	<b>39</b>
<b>3.6</b>	<b>Glucose-Konzentration .....</b>	<b>41</b>
<b>3.7</b>	<b>Laktat-Konzentration .....</b>	<b>44</b>
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>TABELLENANHANG KORRELATIONSANALYSE .....</b>	<b>74</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Subarachnoidalblutung

### 1.1.1 Inzidenz und Ätiologie der Subarachnoidalblutung

Die Häufigkeit der Subarachnoidalblutung (SAB) zeigt weltweit starke Unterschiede: Es liegen Streuungen der Inzidenz zwischen 4 bis 24 Fällen auf 100.000 Einwohner vor. In der westlichen Welt tritt die Subarachnoidalblutung bei 8-10 Fällen pro 100.000 Einwohner auf, mit Ausnahme Finnlands, dort wurden 15,7 Fälle auf 100.000 Einwohner dokumentiert. Die höchste Inzidenz zeigt sich in Japan, die niedrigste in Island und Estland [Pakarinen, 1967; Takeya et al., 1984].

Der Altersgipfel für eine Subarachnoidalblutung liegt bei 55 Jahren; Patienten unter 20 Jahren sind eine Ausnahme [Locksley, 1966; Matson, 1965; Meyer et al., 1989; Pakarinen, 1967; Sundt, 1990]. Insgesamt bedürfen mehr Frauen als Männer aufgrund der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas medizinischer Intervention. Ihr Durchschnittsalter liegt zum Blutungszeitpunkt circa 13 Jahre höher als das der männlichen Patienten [Bonita, 1985].

Eine Subarachnoidalblutung kann vielfältiger Genese sein, wobei rupturierte Gefäßfehlbildungen (Aneurysmen) mit ungefähr 80 Prozent den Hauptanteil der Ursachen ausmachen. Die verbleibenden 20 Prozent werden repräsentiert durch arteriosklerotisch bedingte Blutungen und Angiomb Blutungen. Eine traumatisch bedingte SAB sowie eine SAB bei kortextnahen Tumoren und bei cerebraler Vaskulitis ist ebenfalls möglich [Rickels und Landolt, 1998].

Es wird angenommen, daß bezüglich der Ausbildung von Aneurysmen eine angeborene Prädisposition besteht. Begünstigend für die Ruptur eines oder mehrerer solcher Aneurysmen ist der arterielle Hypertonus, der zu den Hauptrisikofaktoren für das Blutungsereignis zählt.

## Einleitung

### 1.1.2 Lokalisation der Aneurysmen

Aneurysmen sind pathologische Aussackungen der arteriellen Gefäßwand mit einem Defekt in der Tunica media muscularis. Ihre Größe variiert von unter 1 mm bis zu über 3 cm. Sie befinden sich häufig dort, wo sowohl durch Turbulenzen als auch durch hohe Blutdruckschwankungen die Blutgefäße vermehrter Belastung standhalten müssen, was bei den Bifurkationen großer Arterien und den ihnen nachgeschalteten kleineren Gefäßabgängen der Fall ist. Dies trifft auf den Circulus arteriosus Willisii, den Gefäßkurzschluß zwischen den Arteriae carotides internae und der Arteria basilaris, zu [Sekhar und Heros, 1981]. Die meisten Aneurysmen befinden sich im Bereich der Arteria communicans anterior (40,7 %), gefolgt von Aneurysmen der Arteria carotis interna (31,5 %) und Aneurysmen der Arteria cerebri media (18,2 %). Vertebralis- (1,8 %) und Basilaris-Aneurysmen (7,8 %) sind viel seltener. Multiple Aneurysmen der Hirnarterien treten mit einer Inzidenz zwischen 3 % und 24 % auf [Rickels und Landolt, 1998].

### 1.1.3 Symptomatik der Subarachnoidalblutung

Das Leitsymptom der Subarachnoidalblutung ist der anfallsartig plötzlich einsetzende vernichtende Kopfschmerz mit Ausstrahlung in den Nackenbereich. Hinzutreten können starke Übelkeit mit eventuellem Erbrechen und begleitender erhöhter Lichtempfindlichkeit sowie Meningismus.

Weiterhin können Vigilanzstörungen unterschiedlichster Ausprägung, von leichter Somnolenz bis hin zum Koma, auch psychomotorische Unruhe des Patienten, das klinische Bild bestimmen. Der neurologische Status der Patienten läßt sich mit Hilfe der Skala nach Hunt & Hess einteilen, welche im folgenden Abschnitt dargestellt wird.

### 1.1.4 Klinische Einteilung der Subarachnoidalblutung

Die klinische Einteilung nach stattgehabter Subarachnoidalblutung erfolgt nach der Skala von Hunt und Hess [Hunt & Hess, 1968].

## Einleitung

Entsprechend dem verschieden ausgeprägten neurologischen Defizit werden die Patienten in Gruppen eingeteilt, die von Grad 0 bis zu Grad 5 reichen:

Hunt & Hess-Grad	Klinische Symptomatik
Grad 0a Grad 0b	Unrupturiertes Aneurysma, kein neurologisches Defizit Unrupturiertes Aneurysma, assoziiert mit einem neurologischen Defizit
Grad 1a Grad 1b	Asymptomatisch nach einer Subarachnoidalblutung Wach und orientiert, kein Meningismus, mit einem fokal neurologischen Defizit nach einer Subarachnoidalblutung
Grad 2a Grad 2b	Wach, mit Kopfschmerzen und Meningismus nach einer Subarachnoidalblutung Wach, mit Kopfschmerzen, Meningismus und einem neurologischen Defizit nach einer Subarachnoidalblutung
Grad 3a Grad 3b	Somnolent, verwirrt und desorientiert nach einer Subarachnoidalblutung Somnolent, verwirrt, desorientiert, mit einem neurologischen Defizit nach einer Subarachnoidalblutung
Grad 4	Stuporös, durch Schmerzreiz weckbar, Pupillen lichtreagibel, Patient kann Strecktendenzen zeigen
Grad 5	Komatös, Pupillen nicht lichtreagibel, nur auf Schmerzreiz Strecktendenz oder keine Schmerzreizreaktion

### 1.1.5 Diagnostik der Subarachnoidalblutung

Wichtig ist das frühzeitige Erkennen der Bedeutung der Symptomatik. Eine ausführliche Anamnese sowie eine gründliche neurologische Untersuchung bilden hierfür die Voraussetzung. Die Verifizierung der SAB erfolgt mittels weiterführender Diagnostik: mit Hilfe der kranialen Computertomographie (CCT) erfolgt der Nachweis der Blutung in den Subarachnoidalraum. Ist in der Computertomographie keine Blutung nachweisbar, ist die Lumbalpunktion das nächste diagnostische Mittel. Bei einer vorhandenen Blutung zeigt sich ein blutig verfärbter und im weiteren zeitlichen Verlauf xanthochromer Liquor.

Eine cerebrale Panangiographie zur Abklärung einer möglichen Gefäßmalformation als Blutungsursache ist Standard und wird durchgeführt, um die Blutungsquelle (Aneurysmaruptur) lokalisieren sowie ein eventuell bestehendes Zweitaneurysma ausschließen zu können. Es besteht eine Inzidenz bis zu 24% für multiple Aneurysmen, in dieser Studie liegt sie bei 16,6%.

### 1.1.6 Therapie der Subarachnoidalblutung

Ziel ist die operative oder endovaskuläre Ausschaltung des rupturierten Aneurysmas aus dem Gefäßkreislauf. Hierdurch wird das Risiko einer Rezidivblutung, welche die Mortalität um ca.

## Einleitung

70% erhöht und in bis zu 20% der Fälle in den ersten 2 Wochen nach Erstblutung auftritt, verhindert [Rickels und Landolt, 1998]. Ein weiteres Behandlungsziel ist es, das Auftreten der gefürchteten Komplikation des Vasospasmus zu verhindern oder die Auswirkungen dessen zu minimieren und so die dadurch bedingten sekundären cerebralen Schäden zu vermeiden.

Sowohl prä- als auch postoperativ ist eine intensive Überwachung des Patienten erforderlich. Diese geschieht auf der Intensivstation. Zum Monitoring gehört die ständige Kontrolle der Vitalparameter und die Erhebung des neurologischen Befundes.

Bei einem komatösen Patienten gestaltet sich die Überwachung deutlich schwieriger; elektrophysiologische Untersuchungen geben Informationen über die cerebrale Funktion. Mit Hilfe der intracerebralen Mikrodialyse ist ein Monitoring der lokalen cerebralen metabolischen Situation möglich.

### 1.2 Der Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung

#### 1.2.1 Häufigkeit

Die Inzidenz des Vasospasmus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung variiert in verschiedenen Studien zwischen 20 und 40 %. Es ist keine unterschiedliche geschlechtliche Häufigkeitsverteilung des Vasospasmus feststellbar, jüngere Patienten sind jedoch häufiger davon betroffen [Sengupta und McAllister, 1986].

Der Vasospasmus tritt zwischen dem dritten und dem neunten Tag nach dem Blutungsereignis auf, mit einem Maximum zwischen dem sechsten und dem achten Tag [Weir et al., 1978].

#### 1.2.2 Symptomatik und Diagnostik

Das Auftreten des cerebralen Vasospasmus stellt eine gravierende Komplikation und eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität nach einer Subarachnoidalblutung (SAB) dar, er wird sowohl klinisch als auch angiographisch diagnostiziert.



## Einleitung

Als ursächlich für den Vasospasmus wird der Kontakt der Abbauprodukte der im Subarachnoidalraum befindlichen Blutansammlung mit der Adventitia der intrakraniellen Gefäße gesehen, welche sekundär zu einer Gefäßverengung, nicht nur in der Umgebung der Blutungsquelle, führen. Der ubiquitär vorhandene inter- und intrazelluläre Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO) scheint wesentlich beteiligt an der Pathogenese des cerebralen Vasospasmus; seine genaue Rolle wird jedoch kontrovers diskutiert. Eine Überproduktion an NO führt zu vermehrter freier Radikalbildung und resultiert in einer Lipidperoxidation der Zellmembranen, dies kann einen morphologischen Umbau sowie eine Dysfunktion der Vasomotorik der Hirngefäße bewirken [Hongo et al., 1988 a, 1988 b; Kim et al., 1988; Kwan et al., 1997; Osaka, 1977; Weir, 1987].

Der cerebrale Vasospasmus kann eng lokalisiert oder aber diffus verteilt sein; er variiert extrem in seinem Ausprägungsgrad.

Klinisch zeigen die Patienten mit Ausbildung des Vasospasmus im Verlauf eine auffällige sekundäre Verschlechterung des neurologischen Status, also ein „delayed ischemic neurological deficits (DIND)“. Meist beginnt diese Symptomatik mit psychomotorischer Unruhe und Verwirrtheit, gefolgt von einer Bewusstseinsverschlechterung. Krampfanfälle können ebenfalls auftreten. Als bedrohlich ist die Ausbildung einer vorher nicht in diesem Maße vorhandenen Herdsymptomatik zu werten. Dieses verzögerte neurologische Defizit ist durch die Minderperfusion aufgrund des cerebralen Gefäßspasmus, nicht durch eine Blutung oder einen Gefäßverschluß nach endovaskulärer oder operativer Versorgung bedingt. Die definitive Darstellung des morphologischen Korrelates des Vasospasmus gelingt durch die Angiographie, welche die typischen enggestellten Gefäßabschnitte zeigt; sie gilt als Goldstandard in der Diagnostik.

Die transkranielle Dopplersonographie (TCDS) bildet eine nicht-invasive Methode, ohne Belastung des Patienten, die cerebralen Flussgeschwindigkeiten in den basalen Hirngefäßen in regelmäßigen Intervallen zu messen. Die Flussgeschwindigkeiten geben Hinweise auf hämodynamische Veränderungen im Hirnkreislauf. Erhöhte mittlere Flussgeschwindigkeiten eines oder mehrerer Hirngefäße, zum Beispiel in der Arteria cerebri media über 150 cm/sec, und die Entwicklung eines neurologischen Defizits oder Veränderungen in den elektrophysiologischen Untersuchungsergebnissen sind Ausdruck für das Vorliegen eines Gefäßspasmus.

### 1.2.3 Therapie

Nimodipin, ein zentral wirksamer Calcium-Antagonist, gilt als Mittel der Wahl bei der Behandlung des cerebralen Vasospasmus. Nimodipin vermag die durch den cerebralen Vasospasmus bedingten Hirnläsionen signifikant zu reduzieren; es wird unter dieser Therapie öfter ein zufriedenstellender neurologischer Endzustand erreicht [Desbordes et al., 1989; Gilsbach, 1989; Pickard et al., 1989].

Grundlage für die Therapie des Vasospasmus ist die sogenannte Triple-H-Therapie: mittels Hypervolämie, arterieller Hypertonie und Hämodilution wird versucht, der Symptomatik entgegenzuwirken.

### 1.3 Stickstoffmonoxid (NO)

NO ist ein ungeladenes Molekül, bestehend aus 7 Stickstoffelektronen und 8 Sauerstoffelektronen. Selbst ein freies Radikal, reagiert es hauptsächlich mit solchen Molekülen, die ebenfalls ein ungepaartes freies Außenelektron wie es selbst besitzen, also mit anderen freien Radikalen oder Übergangsmetallen wie Hämeisen [Beckman und Koppenol, 1996].

Das Enzym NO-Synthase (NOS), existent in 3 Isoformen, produziert NO aus L-Arginin. Die endotheliale Form der NO-Synthase (eNOS) bildet NO direkt am Wirkort nach Bedarf [Toda et al., 1993]. Außer der endothelialen Form der NO-Synthase existieren die induzierbare Isoform (iNOS) und die neuronale Form (nNOS), die unter physiologischen Bedingungen wenig exprimiert werden [Escott et al., 1998; Kwan et al., 1997; Widenka et al., 1999].

Die biologische Aktivität von NO kann in 3 Hauptreaktionsarten vereinfacht dargestellt werden:

- Aktivierung von Guanylatzyklase durch NO zur Signalübertragung
- Bindung von NO durch Reaktion mit Oxyhämoglobin
- Umwandlung von NO in Peroxynitrit (ONOO<sup>-</sup>)

## Einleitung

Stickstoffmonoxid (NO) hat im menschlichen Körper vielfältige Aufgaben; es moduliert den Blutfluß, die Thrombosierung und die neuronale Aktivität. Die Präsenz von NO ist wichtig für die unspezifische Immunabwehr gegen intrazelluläre Noxen oder Tumorzellen. NO ist ein allgegenwärtiger inter- und intrazellulärer Botenstoff, weil es durch die meisten Gewebsarten und Zellen ohne eine nennenswerte Reaktion und Verlust diffundieren kann [Lancaster, 1994].

Unter physiologischen Bedingungen wird zum Erhalt des basalen cerebralen Gefäßtonus das extrem kurzlebige Molekül NO ständig von Endothelzellen freigesetzt und diffundiert dann in die glatten Muskelzellen [Faraci und Heistad, 1990; Faraci, 1991; Palmer et al., 1987; Thompson et al., 1996].

Nach einer Subarachnoidalblutung wird NO vom freigesetzten Oxyhämoglobin und Hämoglobin abgefangen [Macdonald und Weir, 1991]. Dies führt zunächst zu einem primären lokalen Mangel an NO.

Die genaue Rolle von NO bei der Entstehung des cerebralen Vasospasmus nach SAB ist umstritten, obwohl seine Beteiligung an dessen Entstehung als gesichert angesehen wird.

NO wirkt physiologischerweise bei konstanter Freisetzung aus dem Gefäßendothel mit Angriffspunkt auf die glatte Muskulatur gefäßerweiternd [Faraci und Heistad, 1990; Faraci, 1991; Palmer et al., 1987; Thompson et al., 1996]. Eine lokale Überproduktion an NO, einem freien Radikal, kann jedoch zu einer Anhäufung seines toxischen Metaboliten, Peroxynitrit, sowie zu einer hierdurch konsekutiven Gefäßwandveränderung führen [Sasaki et al., 1985].

### 1.4 Cerebrale Mikrodialyse

Das Funktionsprinzip der Mikrodialyse liegt im Austausch von Molekülen über einer semipermeablen Membran, welche mit einem Hirnkatheter im interstitiellen Hirngewebe liegt. Ein Pumpsystem mit einer an den Katheter angeschlossenen Perfusionslösung gewährleistet einen konstanten Durchfluss. Ein Konzentrationsgradient entsteht, welcher eine freie Diffusion von Wasser und anderen Molekülen zwischen Hirngewebe und Perfusionslösung erlaubt.

## Einleitung

Die gesammelten Ergebnisse des Mikrodialysates geben einen Anhalt über die metabolische Situation des untersuchten Gewebes. Sie spiegeln zwar Konzentrationsänderungen im Gewebe wider, sind aber kein Garant dafür, daß das gesammelte Dialysat genauestes „Abbild“ der Gewebsflüssigkeit ist, denn die Mikrodialyse entzieht nicht nur Flüssigkeit, sondern durchspült gleichzeitig das Gewebe, wenn auch nur äußerst geringfügig aufgrund der niedrigen Perfusionsgeschwindigkeiten.

In der Mikrodialyse des menschlichen Hirngewebes ist es unabdingbar für die korrekte Interpretation der Messungen, daß die Blut-Hirn-Schranke aufrechterhalten bleibt. Eine Kontamination des Mikrodialysates mit Blut erhöht z.B. den zu messenden Parameter Glutamat, da dieser im Blut physiologischerweise in einer höheren Konzentration vorliegt als in der interstitiellen Hirngewebsflüssigkeit [Hamberger et al., 1983; Hamberger und Nystrom, 1984]. Trotz des geringen Traumas bei der Insertion des Mikrodialysekatheters bleibt die Blut-Hirn-Schranke intakt. Die Gefahr der Schädigung des Hirnparenchyms oder einer Kontamination des Mikrodialysates mit Blut ist vernachlässigbar klein.

Gewebsreaktionen nach Implantation eines Hirnkatheters sind unvermeidlich. Bereits nach 3 Tagen beginnt eine astrozytäre Hypertrophie, gefolgt von Bindegewebsersatz (2 Wochen nach Einsatz des Katheters), welche auch die interstitielle Konzentration von Metaboliten verändern kann [Benveniste und Diemer, 1988]. Dieser Aspekt muß beachtet werden, wenn längere Untersuchungen mittels Mikrodialyse geplant sind.

### 1.5 Problemdarstellung

Der cerebrale Vasospasmus ist eine der Hauptursachen sowohl für die Morbidität als auch die Mortalität bei Patienten mit einer Subarachnoidalblutung nach Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas [Heros et al., 1983; Kassell et al., 1985; Weir et al., 1978]. Neben dem Vasospasmus sind die Rezidivblutung und die Liquorzirkulationsstörung die wichtigsten Komplikationen dieser Erkrankung.

Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet ist die genaue Pathogenese des Vasospasmus bislang nicht zufriedenstellend erforscht, sie gilt jedoch als multifaktoriell. Der Kontakt von Blut und Blutabbauprodukten mit der Adventitia der intrakraniellen Gefäße scheint

verantwortlich für den strukturellen Gefäßumbau und die Störung der Vasomotorik nach einer Subarachnoidalblutung zu sein [ Osaka, 1977; Weir, 1987].

Eine der wichtigsten Ursachen für den Vasospasmus wird in den morphologischen Veränderungen des cerebralen Gefäßendothels gesehen [Okada et al., 1990]. Beim Gefäßspasmus handelt es sich nicht nur um eine aktive Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur. Auch eine proliferative Vaskulopathie infolge struktureller Zerstörung und morphologischen Umbaus führt zu einer Änderung der endothelialen Oberfläche. Diese Änderung bewirkt eine Verengung des Gefäßlumens und verhindert möglicherweise auch die physiologische Vasodilatation [Peterson et al., 1990]. Menschliche vasospastische Hirnarterien in Autopsien zeigten morphologische Veränderungen [Hughes und Schiachi, 1978; Smith et al., 1985], welche analog im tierexperimentellen Modell bestätigt werden konnten [Duff et al., 1988; Mayberg et al., 1990; Yoshimoto et al., 1993].

Viele Substanzen sind in den letzten Jahren diskutiert worden, die an der Ätiologie des Vasospasmus beteiligt sein sollen: Katecholamine, 5-Hydroxytryptamin, Prostaglandine, Fibrin und seine Abbauprodukte, Oxyhämoglobin und Neuropeptid Y [Hatake et al., 1992]. Insbesondere der Einfluß von Stickstoffmonoxid (NO) wird in der Pathogenese des cerebralen Vasospasmus kontrovers diskutiert. Eine Überproduktion an NO führt zu einer vermehrten freien Radikalbildung und resultiert in der Lipidperoxidation der Zellmembranen. Es gilt heute als wesentlich beteiligter Faktor an der Pathogenese des cerebralen Vasospasmus [Hongo et al., 1988 a, 1988 b; Kim et al., 1988; Kwan et al., 1997].

### 1.6 Zielsetzung der Studie

Die Konzentrationen von stabilen Endprodukten des NO-Stoffwechsels (Nitrat/Nitrit) im cerebralen Mikrodialysat von Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wurden postoperativ im Zeitverlauf ermittelt. Es sollte ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf, also der möglichen Entwicklung eines cerebralen Vasospasmus, und dem Konzentrationsverlauf an NO-Metaboliten im cerebralen Mikrodialysat der Patienten untersucht werden, um feststellen zu können, ob Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit Vasospasmus und den Patienten ohne Vasospasmus vorliegen.

## Einleitung

Außerdem erfolgte zur Berücksichtigung des Zeitraumes vom Einsetzen der Blutung bis zur Operation, also ab Beginn der ersten Symptomatik, eine Gruppeneinteilung der Patienten in Abhängigkeit dieser Dauer. Dies ermöglicht eine differenziertere Betrachtung der Gruppen. Miteinbezogen wird hiermit die Dauer des Kontaktes der Blutabbauprodukte bis zur operativen Ausschaltung des traumatisierten Areales und deren Einfluß auf die Ausbildung des Vasospasmus.

Der Gehalt an NO-Metaboliten wurde ebenfalls mit der Konzentration der cerebralen Metaboliten Glutamat, Pyruvat, Laktat, Glycerin und Glucose verglichen. Diese Metaboliten sind in bestimmten Konzentrationen Indikatoren für cerebrale Ischämie und Zelluntergang. Ihr Verlauf wurde bei den Patienten mit und ohne Vasospasmus verglichen.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien**

In die Studie wurden Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, aufgenommen:

1. Die Patienten litten an einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung.
2. Das Aneurysma wurde mittels Clipping oder Coiling innerhalb von 72 h nach dem Blutungsereignis aus dem Hirngefäßkreislauf ausgeschaltet.
3. Ein Mikrodialysekatheter wurde über eine Bohrlochtrepantation intracerebral implantiert.
4. Über jeden Patienten war eine Krankenakte geführt worden, die genaue anamnestische und diagnostische Daten enthielt, um den Krankheitsverlauf nachvollziehen und mit den gemessenen Mikrodialysatwerten korrelieren zu können.

Jugendliche unter 18 Jahren wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.

#### **2.1.2 Patientendaten**

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (Aktenzeichen 74/98: Einsatz der intracerebralen Mikrodialyse im Rahmen des multimodalen Monitorings von Patienten mit einer Subarachnoidalblutung). Untersucht wurden die cerebralen Mikrodialysate von 34 Patienten, die im Zeitraum von Juli 1999 bis Juli 2000 behandelt wurden und sämtliche Studienaufnahmekriterien erfüllten. Unter den Patienten befanden sich 18 Frauen und 16 Männer. Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei 54 Jahren, das der Männer bei 57 Jahren.

2.1.2.1 Prozentualer Anteil der Lokalisation der Aneurysmen

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Aneurysmen bei den Patienten der Studie

<b>Lokalisation</b>	<b>Absolute Häufigkeit</b>	<b>Prozentualer Anteil</b>
Arteria communicans anterior	19	45,2 %
Arteria carotis interna	6	14,2 %
Arteria cerebri media	15	35,7 %
Arteria basilaris/ vertebralis	1	2,4 %
Arteria communicans posterior	1	2,4 %
Multiple Aneurysmen	7	16,6 %

Von den 34 Patienten der Studie litten 7 an multiplen Aneurysmen, damit wurden insgesamt 42 Aneurysmen diagnostiziert.

2.1.3 Hunt & Hess-Grad der Patienten

Tabelle 2: Initialer Hunt & Hess-Grad der Patienten

<b>Hunt &amp; Hess-Grad</b>	<b>Patienten ohne Vasospasmus</b>	<b>Patienten mit Vasospasmus</b>
Grad I	4	1
Grad II	6	4
Grad III	3	7
Grad IV	3	5
Grad V	0	1



## 2.1.4 Patientengruppen

### 2.1.4.1 Patienten mit/ohne Vasospasmus

Die Patienten wurden gemäß ihres postoperativen Krankheitsverlaufes in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Patienten ohne Vasospasmus
2. Patienten mit Vasospasmus

Tägliche Messungen der Flussgeschwindigkeiten der Cerebralarterien mittels transkranieller Dopplersonographie (TCDS) ab dem 1. postoperativen Tag bis zum 9. postoperativen Tag ermöglichten eine zusätzliche unterstützende Beobachtung hinsichtlich der Beurteilung bezüglich Ausbildung eines Gefäßspasmus.

Die Patienten wurden der Gruppe mit Vasospasmus zugeordnet, wenn bei ihnen klinisch eine auffällige Verschlechterung des neurologischen Status, also ein verzögertes neurologisches Defizit sowie Erhöhungen der mittleren cerebralen Flußgeschwindigkeiten mit mehr als 150 cm/sec an 2 aufeinanderfolgenden Tagen in der TCDS, vorlagen.

Tabelle 3: Patienten ohne/mit Vasospasmus

<b>Patienten ohne Vasospasmus</b>		
<b>Geschlecht</b>	<b>Durchschnittsalter</b>	<b>Patientenzahl</b>
weiblich	54 Jahre Max.:62 Jahre Min.: 46 Jahre	8
männlich	60 Jahre Max.: 78 Jahre Min.: 41 Jahre	8
gesamt	57 Jahre Max.: 78 Jahre Min.: 41 Jahre	16

<b>Patienten mit Vasospasmus</b>		
<b>Geschlecht</b>	<b>Durchschnittsalter</b>	<b>Patientenzahl</b>
weiblich	53 Jahre Max.: 71 Jahre Min.: 21 Jahre	10
männlich	53 Jahre Max.: 68 Jahre Min.: 21 Jahre	8
gesamt	53 Jahre Max.: 71 Jahre Min.: 21 Jahre	18

#### 2.1.4.2 Patientengruppen nach Zeitraum ab Blutungsbeginn bis zur OP

Um den Zeitraum von Beginn der Blutung, also der Beobachtung der ersten Symptomatik, bis zur OP miteinzubeziehen, wurden die Patienten in Abhängigkeit dieser Dauer in Gruppen eingeteilt. Dies berücksichtigt die Dauer des Kontaktes der Blutabbauprodukte bis zur operativen Ausschaltung des traumatisierten Areals. Aufgrund der differenzierten Betrachtung reduzieren sich die Stichprobenumfänge innerhalb der einzelnen Gruppen.

Tabelle 4: Patientengruppen nach Zeitraum ab Blutungsbeginn bis zur OP

<b>Patientengruppe</b>	<b>Zeitpunkt ab Blutungsbeginn bis zur OP</b>	<b>Patientenzahl</b>	<b>Patienten mit Vasospasmus</b>	<b>Patienten ohne Vasospasmus</b>
Gruppe 1	≤ 12 h	8	5	3
Gruppe 2	12-24 h	9	2	7
Gruppe 3	24-48 h	7	5	2
Gruppe 4	> 48 h	10	6	4

### 2.2 Cerebrale Mikrodialyse

#### 2.2.1 Prinzip der Mikrodialyse

Die Mikrodialyse, initial ausschließlich im tierexperimentellem Modell verwendet, hat in den letzten Jahren unter Berücksichtigung ethischer, methodischer sowie klinischer Aspekte als Methode zum Monitoring der aktuellen metabolischen Situation von Patienten in der neurochirurgischen Intensivmedizin Eingang gefunden [Landolt et al., 1992; Persson und Hillered, 1992]. Das Prinzip der Mikrodialyse beruht auf dem Austausch von Molekülen über eine semipermeable Membran, die mittels eines Hirnkatheters in das interstitielle Hirngewebe positioniert wird. Ein Pumpsystem wird an den Katheter angeschlossen, das eine konstante Durchflussrate der Perfusionslösung gewährleistet. Der Aufbau eines Konzentrationsgradienten erlaubt die freie Diffusion von Wasser und anderen Molekülen zwischen dem zu untersuchenden Medium (in diesem Falle das interstitielle Hirngewebe) und der Perfusionslösung. Die Perfusionslösung wird konstant erneuert; sie sollte physiologisch, also isoosmotisch mit Plasma sein, und enthält keine der zu untersuchenden Moleküle.

Die Perfusionslösung tritt am oberen Ende des Katheters in den Innenraum ein und verläßt diesen an der Spitze des Katheters durch 2 Löcher in der Innenwand (Abbildung 1). Sie fließt dann aufwärts im Katheterraum zwischen der Dialysemembran und dem inneren Zylinder. Die Porengröße der Dialysemembran bestimmt das Molekulargewicht der Komponenten, die in den Katheter eintreten können, und somit den Diffusionskoeffizienten. Dieser ist umgekehrt proportional zur molekularen Größe der untersuchten Substanz [Benveniste und Hüttemeier, 1990].

Verschiedene Definitionen sind wichtig, um den Vorgang der Substratgewinnung in der Mikrodialyse zu beschreiben: die „recovery“-Rate oder auch relative recovery wird definiert als das Verhältnis zwischen der Substanzkonzentration in der aus dem Kathetersystem herausfließenden Flüssigkeit und der Konzentration derselben Substanz im untersuchten Gewebe. Die absolute recovery wird definiert als die gesammelte Substanzmenge pro Zeiteinheit.

Man kann die tatsächliche interstitielle Konzentration der untersuchten Substanz berechnen mit Hilfe folgender Formel:

$$C_i = \bar{C}_{out} / \text{recovery in vitro}$$

Hierbei bezeichnet  $\bar{C}_i$  die tatsächliche interstitielle Konzentration der untersuchten Substanz, während  $\bar{C}_{out}$  als die Substanzkonzentration im *in vivo* vom Katheter wegführenden System definiert ist. Diese Berechnung beruht auf der Annahme, daß die Bedingungen *in vivo* mit denen *in vitro* übereinstimmen, was de facto nicht gegeben ist.

Faktoren, die die recovery-Rate *in vitro* als auch *in vivo* beeinflussen, sind:

- Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeit und des Dialysates
- Diffusionskoeffizient
- Substanzkonzentration
- Substanzinteraktionen mit der Mikrodialysemembran
- Perfusionsgeschwindigkeit
- Membrangröße
- Nur *in vivo*: Verweildauer der Proben innerhalb des Pumpsystems
- Zeitpunkt nach Perfusionsbeginn
- Temperatur

Bei einer durchschnittlichen Perfusionsgeschwindigkeit des Systems von maximal 2 µl/min beträgt die relative recovery *in vivo* über 90 % der im Hirngewebe vorliegenden Konzentration. Es liegt also eine hohe Übereinstimmung der gemessenen Werte mit den realen Werten vor [Benveniste, 1989]. In der vorliegenden Studie arbeiteten die Perfusionspumpen mit einer Perfusionsgeschwindigkeit von 1 µl/min.

### 2.2.2 Platzierung des Mikrodialysekatheters

Bei der Gewinnung der Proben für die vorliegende Studie wurde der Mikrodialyse-Hirnkatheter verwendet (CMA 70, CMA Microdialysis, Solna, Schweden). Nach Abschluß der Aneurysma-Operation wurde den Patienten unter Sicht ein Mikrodialysekatheter in das Hirnparenchym implantiert und an ein Mikrodialyse-Pumpsystem (CMA 106, CMA

Microdialysis, Solna, Schweden) angeschlossen. Zur Perfusion des Systems wurde mit Hilfe der Mikrodialyse-Pumpe Ringerlösung (isotone Lösung zur Durchströmung isolierter Organe, bestehend aus 147 mmol/l NaCl, 4 mmol/l KCl, 2,3 mmol/l  $\text{CaCl}_2$ ) durch den Hirnkatheter zum Zielort im interstitiellen Hirngewebe gepumpt und von dort nach Stoffaustausch in eine Phiole zurücktransportiert. Auf diese Weise konnte der lokale interstitielle Hirngewebsmetabolismus minimal invasiv, direkt und ohne größere zeitliche Verzögerung verfolgt werden.

### 2.2.3 Sammelmodus

Das Kathetersystem wurde fortwährend bei der Anlage am Patienten in konstanter Perfusionsgeschwindigkeit mit Ringerlösung durchspült. Das Dialysat wurde in Phiolen gesammelt und zweistündlich durch das diensthabende Pflegepersonal oder ärztliche Personal der neurochirurgischen Intensivstation gewechselt. Die gewonnenen cerebralen Mikrodialysatproben der in die Studie aufgenommenen Patienten wurden auf Platten gesammelt und bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert. Sämtliche laborchemischen Untersuchungen wurden von der Doktorandin durchgeführt. Die Messungen erfolgten im Zeitraum von Oktober 1999 bis September 2000, zeitnah zur Gewinnung und Konservierung des Materials durch Einfrieren.

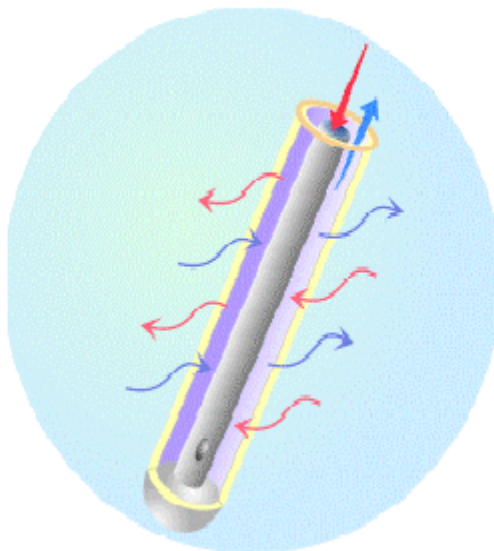


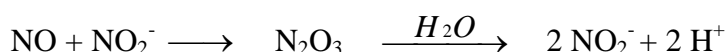
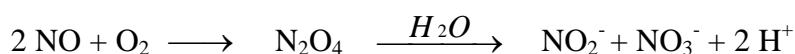
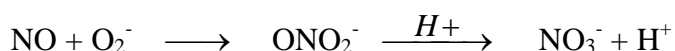
Abbildung 1: Prinzip der Gewinnung cerebralen Mikrodialysates durch konstante Durchspülung eines Hirnkatheters mit Stoffaustausch über die Mikrodialysemembran

### 2.3 Bestimmung von Stickstoffmonoxid

Da NO unter bestimmten Bedingungen (z.B. mit anderen freien Radikalen) ein sehr reaktionsfähiges, folglich schwer meßbares Molekül darstellt [Beckman und Koppenol, 1996] und im Großteil zu Nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) und Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) oxidiert wird, können die Konzentrationen dieser beiden Anionen zur quantitativen Messung der NO-Produktion benutzt werden. Die Konzentration von NO wurde folglich durch die Erfassung von Nitrat- und Nitrit-Konzentrationen indirekt bestimmt.

Zur quantitativen Bestimmung von Nitrat und Nitrit wurde der Nitric Oxide ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ) Assay (Nitric Oxide Assay, R & D Systems GmbH, Wiesbaden-Nordenstadt, Deutschland) verwendet. Die Proben wurden vor Assaybeginn auf Raumtemperaturniveau gebracht.

Der Nitric Oxide Assay beinhaltet die Konversion von Nitrat zu Nitrit durch das Enzym Nitratreduktase. Die Konzentration an Nitrit [ng/ml] wird als Azofarbstoff durch die Griess-Reaktion bestimmt. Nach der Konversion von  $\text{NO}_3^-$  zu  $\text{NO}_2^-$  wird eine photospektrometrische Messung von  $\text{NO}_2^-$  nach Anwendung der Griess-Reaktion durchgeführt.

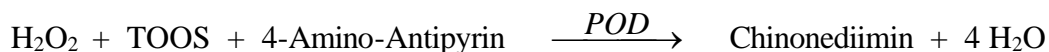
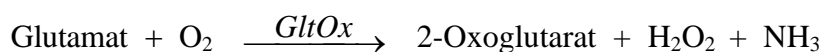


Die Griess-Reaktion basiert auf einer 2-Schritte-Diazo-Reaktion, in der angesäuertes  $\text{NO}_2^-$  ein nitrosierendes Agens produziert, das mit Sulfanylsäure reagiert, um schließlich das Diazonium-Ion zu bilden. Dieses Ion verbindet sich mit N-(1-Naphthyl)-Ethylendiamin, woraus sich das chromophore Azoderivat formiert, das Licht einer Wellenlänge von 540 nm absorbiert.

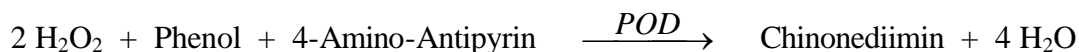
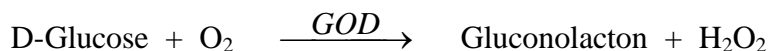
## 2.4 Bestimmung anderer cerebraler Metaboliten

Die Probephiole wurden mit Hilfe eines autokalibrierenden Meßgerätes (CMA 600 Microdialysis Analyser, CMA Microdialysis, Solna, Schweden) unter Verwendung von Enzym-Reagenzien colorimetrisch auf ihren Gehalt an Glutamat, Pyruvat, Laktat, Glycerin und Glucose bestimmt.

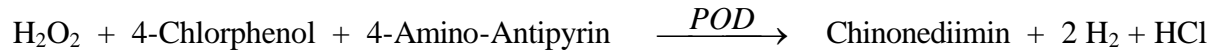
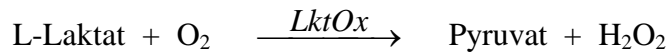
Der Glutamatgehalt [ $\mu\text{mol/l}$ ] des Mikrodialysates wird vom Gerät anhand der Glutamat-Oxidase-Methode gemessen. Glutamat wird von der Glutamat-Oxidase (GltOx) enzymatisch oxidiert. Peroxidase (POD) katalysiert die Reaktion zwischen dem zuvor gebildeten Wasserstoffperoxid, 4-Amino-Antipyrin und N-Ethyl-N-(2-Hydroxy-3-sulfoethyl)-m-Toluodin (TOOS), woraus das rot-violette Chinonediimin gebildet wird. Der Gehalt des Mikrodialysates an Chinonediimin wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 546 nm gemessen und ist der Glutamatkonzentration proportional.



Die Glucosekonzentration [ $\text{mmol/l}$ ] der Proben wird durch die Glucose-Oxidase-Methode erkannt. Zuerst wird Glucose von Glucose-Oxidase (GOD) oxidiert. Die Peroxidase (POD) katalysiert die Reaktion zwischen dem zuvor gebildeten Wasserstoffperoxid, Phenol und 4-Amino-Antipyrin, woraus ebenfalls das rotviolette Chinonediimin entsteht, das nach photometrischer Messung bei 546 nm den Gehalt der Probe an Glucose widerspiegelt.



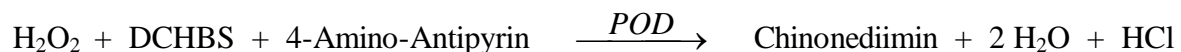
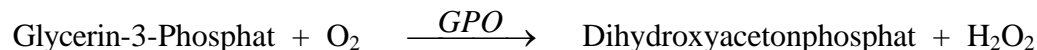
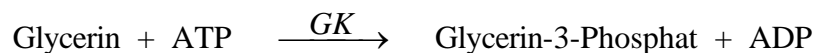
Mittels der Oxidase-Methode wird auch der Laktatgehalt [ $\text{mmol/l}$ ] der Phiole ermittelt: Laktat wird durch Laktat-Oxidase oxidiert. Aus dem entstehenden Produkt Chinonediimin nach Zugabe der Peroxidase kann die Laktat-Konzentration abgelesen werden.



Auch der cerebrale Metabolit Pyruvat [ $\mu\text{mol/l}$ ] wird vom Meßgerät durch diese Oxidase-Methode gemessen.



Der Glyceringehalt [ $\mu\text{mol/l}$ ] wird dargestellt durch folgendes Meßprinzip: Glycerin wird mit Adenosintriphosphat (ATP) und Glycerinkinase (GK) zu Glycerin-3-Phosphat phosphoryliert. Glycerin-3-Phosphat wird oxidiert mit Hilfe der Glycerin-3-Phosphat-Oxidase (GPO). Die Peroxidase (POD) katalysiert die Reaktion aus dem formierten Wasserstoffperoxid mit 3,5-Dichlor-2-Hydroxybenzensulfonsäure (DCHBS) und 4-Amino-Antipyrin, um wiederum das colorimetrisch bestimmbare Chinonediimin zu bilden.



## 2.5 Statistische Methoden

Der Anpassungstest auf Normalverteilung wurde mittels des Kolmogoroff-Smirnoff-Tests mit Lilliefors Korrektur durchgeführt. Da die erhobenen Parameter in der Regel nicht normalverteilt waren, wurde für den Vergleich zwischen den zwei Patientengruppen zu einem jeweils fixen Zeitpunkt der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dieser



Test stellt die Alternative zum t-Test für unabhängige Stichproben dar, wenn die Stichprobe nicht normalverteilt ist.

Desweiteren wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem NO-Metaboliten-Konzentrationsverlauf und den Konzentrationsverläufen der anderen cerebralen Metaboliten Glutamat, Pyruvat, Laktat, Glycerin sowie Glucose besteht. Dies wurde mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet, weil die gegebenen Parameter nicht normalverteilt waren. Signifikante Korrelationen liegen für  $p < 0,05$  vor. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (R) ist ein häufig verwendetes, nichtparametrisches Maß der Korrelation zwischen zwei Variablen. Bei allen Fällen werden die Werte jeder Variablen vom kleinsten zum größten Wert geordnet und der Pearson-Korrelationskoeffizient auf Grundlage der Ränge berechnet. Der Korrelationskoeffizient liegt zwischen  $-1$  und  $+1$ , wobei ein negatives Vorzeichen einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang bedeutet. Ein Korrelationskoeffizient nahe null ist dahingehend zu interpretieren, dass kein Zusammenhang zwischen den Merkmalen vorliegt.

Das Signifikanzniveau dieser Studie liegt bei einem Wert von  $p < 0,05$ . Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS <sup>TM</sup> (eingetragener Markenname, früher Statistical Package for Social Science) Version 10.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 NO-Metaboliten-Konzentration

Die Patienten wurden in Abhängigkeit der Dauer von Beginn der Blutung bis zum Operationszeitpunkt in 4 verschiedene Gruppen eingeteilt (zur Gruppeneinteilung der Patienten siehe unter 2.1.4.2, Tabelle 4). Der erste Meßzeitpunkt begann zwei Stunden nach chirurgischer Intervention (Zeitpunkt 1) mit nachfolgenden zweistündigen Intervallen zwischen allen weiteren Meßzeitpunkten (der Meßzeitpunkt vier Stunden postoperativ entspricht Zeitpunkt 2). In der Gruppe 1, also bei Patienten mit weniger als 12 Stunden zurückliegender Blutung zum ersten Meßzeitpunkt, gab es in der zeitlichen Entwicklung der NO-Metaboliten-Konzentration keinen feststellbaren signifikanten Unterschied zwischen der vasospastischen Gruppe und den Patienten ohne Vasospasmus (Tabelle 5). Die Gruppe 2, also Patienten mit zwischen 12 und 24 Stunden zurückliegendem Blutungsbeginn bei der ersten Messung, in Tabelle 6 dargestellt, zeigte im Verlauf an Zeitpunkt 6 und Zeitpunkt 7 eine hochsignifikante ( $p < 0,01$ ) sowie signifikante ( $p < 0,05$ ) Erhöhung der NO-Metaboliten-Konzentration bei Patienten mit Vasospasmus. Bei Patienten der Gruppe 3, mit erster Metabolitenmessung 24 bis 48 Stunden nach Blutungsbeginn, gab es zwischen Patienten mit und ohne Vasospasmus keinen signifikanten Unterschied in der Entwicklung der NO-Metaboliten-Konzentration (Tabelle 7). Bei Patienten der Gruppe 4 mit 48 Stunden und länger zurückliegendem Blutungsereignis bei Meßbeginn, in Tabelle 8 dokumentiert, gab es lediglich an Meßzeitpunkt 9 einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) mit Erhöhung der NO-Metaboliten-Konzentration in der Patientengruppe ohne Vasospasmus.

#### NO-Metaboliten-Konzentration: Gruppe 1

**Tabelle 5:** Mittelwert und Standardabweichung der NO-Metaboliten-Konzentration der Gruppe 1

Parameter		NO-Metaboliten-Konzentration [ng/ml]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	7	14,1	± 5,5	5	13,4	± 6,3	2	15,9	± 3,7	$p=0,63$
2	4	8	11,8	± 10,3	5	8,3	± 3,6	3	17,7	± 16,3	$p=0,24$
3	6	7	11,8	± 12,3	5	12,5	± 14,1	2	10,0	± 10,3	$p=0,83$
4	8	8	7,3	± 4,7	5	7,1	± 4,8	3	7,6	± 5,6	$p=0,91$

## Ergebnisse

Parameter NO-Metaboliten-Konzentration [ng/ml]												
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
5	10	7	10,8	± 5,6	5	9,9	± 6,5	2	13,1	± 1,8	p=0,55	
6	12	6	10,4	± 5,7	4	9,6	± 5,2	2	12,0	± 8,5	p=0,68	
7	14	6	10,0	± 3,7	4	8,7	± 3,1	2	12,5	± 4,7	p=0,29	
8	16	5	8,3	± 4,6	2	11,1	± 3,6	3	6,5	± 4,8	p=0,33	
9	18	6	7,2	± 5,4	3	8,6	± 7,5	3	5,8	± 3,1	p=0,58	
10	20	4	10,1	± 4,3	2	13,4	± 0,1	2	6,8	± 3,3	p=0,11	
11	22	3	10,8	± 7,9	2	12,5	± 10,3	1	-	± -	p=0,75	
12	24	3	10,2	± 5,4	2	12,9	± 3,5	1	-	± -	p=0,3	
13	26	2	8,4	± 7,4	1	-	± -	1	-	± -	-	
14	28	3	12,6	± 5,6	2	15,3	± 4,5	1	-	± -	-	
15	30	4	10,6	± 2,6	2	9,2	± 3,4	2	12,1	± 0,6	p=0,39	
16	32	3	9,4	± 7,4	1	-	± -	2	13,6	± 0,4	-	
17	34	2	8,5	± 3,6	1	-	± -	1	-	± -	-	
18	36	2	11,1	± 0,4	0	-	± -	2	11,1	± 0,4	-	
19	38	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-	
20	40	2	10,6	± 0,5	0	-	± -	2	10,6	± 0,5	-	

### NO-Metaboliten-Konzentration: Gruppe 2

**Tabelle 6:** Mittelwert und Standardabweichung der NO-Konzentration der Gruppe 2

Parameter NO-Metaboliten-Konzentration [ng/ml]												
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
1	2	9	8,5	± 8,0	2	7,6	± 5,4	7	8,8	± 9,0	p=0,87	
2	4	8	12,2	± 7,3	2	11,8	± 5,2	6	12,3	± 8,3	p=0,94	
3	6	6	8,2	± 7,2	2	10,5	± 5,0	4	7,0	± 8,6	p=0,64	
4	8	9	7,7	± 3,7	2	9,8	± 4,1	7	7,2	± 3,7	p=0,41	
5	10	9	9,6	± 6,7	2	13,3	± 5,4	7	8,5	± 7,0	p=0,40	
6	12	8	7,8	± 5,9	2	16,2	± -	6	5,0	± 3,4	p<0,01	
7	14	9	8,1	± 6,2	2	16,6	± 4,4	7	5,7	± 4,2	p<0,05	
8	16	9	7,7	± 6,0	2	11,4	± 3,2	7	6,6	± 6,4	p=0,36	
9	18	9	11,4	± 5,6	2	8,6	± 1,5	7	12	± 6,2	p=0,45	
10	20	9	11,9	± 6,3	2	17,2	± 4,5	7	10,4	± 6,1	p=0,19	
11	22	8	12,3	± 5,8	1	17,2	± -	7	12,3	± 6,3	-	
12	24	8	10,8	± 3,9	2	14,9	± 1,4	6	9,5	± 3,4	p=0,08	
13	26	7	10,4	± 5,4	1	-	± -	6	9,1	± 4,7	-	
14	28	6	13,4	± 8,2	1	-	± -	5	11,5	± 7,5	-	
15	30	5	8,0	± 5,9	1	-	± -	4	5,7	± 3,2	-	
16	32	5	6,1	± 5,6	1	-	± -	4	3,6	± 1,0	-	
17	34	2	4,8	± 2,0	0	-	± -	2	4,8	± 2,0	-	
18	36	1	-	± -	1	-	± -	0	-	± -	-	
19	38	2	9,0	± 1,2	1	-	± -	1	-	± -	-	
20	40	1	-	± -	1	-	± -	0	-	± -	-	

**NO-Metaboliten-Konzentration: Gruppe 3****Tabelle 7:** Mittelwert und Standardabweichung der NO-Konzentration der Gruppe 3

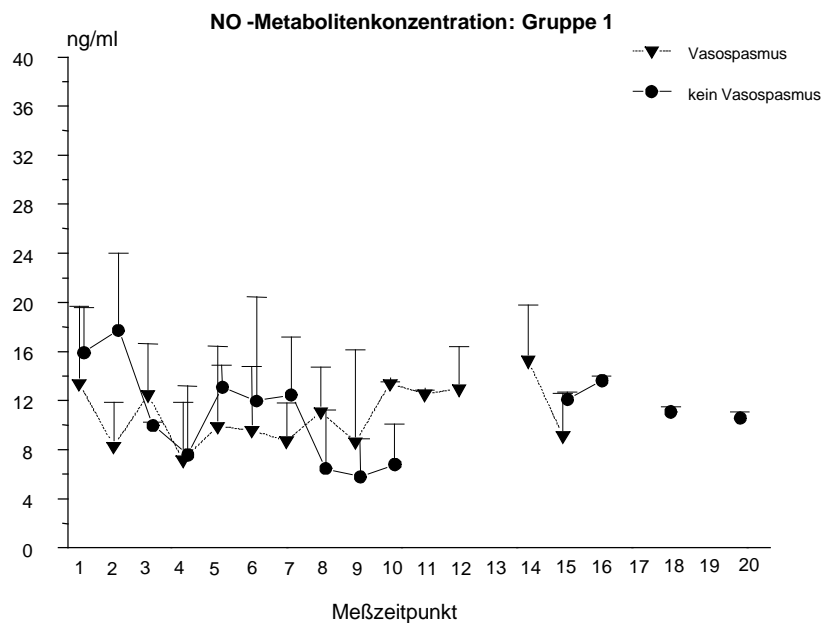
Parameter		NO-Metaboliten-Konzentration [ng/ml]												
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p			
1	2	7	13,6	±	9,3	5	15,1	±	10,6	2	9,7	±	5,3	p=0,54
2	4	7	14,6	±	10,1	5	16,7	±	11,4	2	9,3	±	3,4	p=0,42
3	6	7	10,6	±	5,2	5	11,2	±	4,9	2	9,3	±	7,8	p=0,71
4	8	7	11,6	±	5,8	5	12,6	±	5,3	2	9,2	±	8,7	p=0,53
5	10	6	12,3	±	4,8	5	11,7	±	5,1	1	-	±	-	-
6	12	7	7,2	±	5,7	5	8,3	±	6,5	2	4,3	±	1,9	p=0,45
7	14	6	7,4	±	4,5	5	7,7	±	5,0	1	-	±	-	-
8	16	6	5,7	±	3,2	5	6,1	±	3,4	1	-	±	-	-
9	18	7	9,8	±	11,2	5	10,1	±	13,5	2	9,2	±	4,1	p=0,93
10	20	6	10,5	±	10,8	5	11,3	±	11,8	1	-	±	-	-
11	22	7	10,1	±	11,3	5	11,5	±	13,3	2	6,5	±	5,3	p=0,64
12	24	6	5,0	±	3,8	5	5,4	±	4,1	1	-	±	-	-
13	26	7	9,8	±	10	5	12	±	11	2	4,5	±	3,1	p=0,43
14	28	6	6,4	±	5,1	5	7,2	±	5,3	1	-	±	-	-
15	30	7	9,5	±	4,2	5	9,5	±	5,0	2	9,4	±	2,4	p=0,98
16	32	6	7,6	±	3,6	4	8,8	±	2,6	2	5,2	±	5,0	p=0,28
17	34	7	7,7	±	5,7	5	8,7	±	6,4	2	5,2	±	4,1	p=0,51
18	36	6	6,0	±	5,6	5	4,3	±	4,1	1	-	±	-	-
19	38	6	6,9	±	5,2	5	7,5	±	5,7	1	-	±	-	-
20	40	4	12,0	±	5,2	4	12,0	±	5,2	0	-	±	-	-

**NO-Metaboliten-Konzentration: Gruppe 4****Tabelle 8:** Mittelwert und Standardabweichung der NO-Konzentration der Gruppe 4

Parameter			NO-Metaboliten-Konzentration [ng/ml]											
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert t gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p			
1	2	10	12,2	±	7,2	6	11,4	±	6,9	4	13,3	±	8,5	p=0,71
2	4	10	11,2	±	7,1	6	10,5	±	8,1	4	12,1	±	6,2	p=0,75
3	6	10	9,8	±	4,7	6	10,9	±	2,0	4	8,1	±	7,2	p=0,39
4	8	10	9,0	±	5,4	6	8,5	±	4,4	4	9,8	±	7,4	p=0,74
5	10	9	7,1	±	4,6	5	7,0	±	4,0	4	7,2	±	5,9	p=0,95
6	12	10	7,9	±	4,7	6	7,6	±	4,2	4	8,5	±	6,0	p=0,78
7	14	9	10,5	±	5,9	5	12,7	±	6,6	4	7,6	±	3,9	p=0,22
8	16	10	8,2	±	5,2	6	7,3	±	3,7	4	9,6	±	7,4	P=0,53

## Ergebnisse

Parameter		NO-Metaboliten-Konzentration [ng/ml]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert t <sub>gesamt</sub>	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
9	18	8	6,4	± 3,8	5	4,3	± 1,4	3	10,0	± 3,9	p<0,05
10	20	7	5,4	± 5,1	5	6,1	± 5,8	2	3,8	± 4,3	p=0,64
11	22	6	6,5	± 2,8	4	5,6	± 2,7	2	8,1	± 2,6	p=0,35
12	24	5	8,3	± 5,3	5	8,3	± 5,3	0	-	± -	-
13	26	5	6,0	± 2,7	4	4,9	± 1,2	1	-	± -	-
14	28	6	8,6	± 4,4	5	8,1	± 4,7	1	-	± -	-
15	30	4	8,8	± 2,9	4	8,8	± 2,9	0	-	± -	-
16	32	5	9,2	± 5,6	5	9,2	± 5,6	0	-	± -	-
17	34	5	9,4	± 4,3	5	9,4	± 4,3	0	-	± -	-
18	36	4	24	± 35	4	24	± 35	0	-	± -	-
19	38	5	3,9	± 0,9	5	3,9	± 0,9	0	-	± -	-
20	40	4	8,0	± 2,7	4	8,0	± 2,7	0	-	± -	-

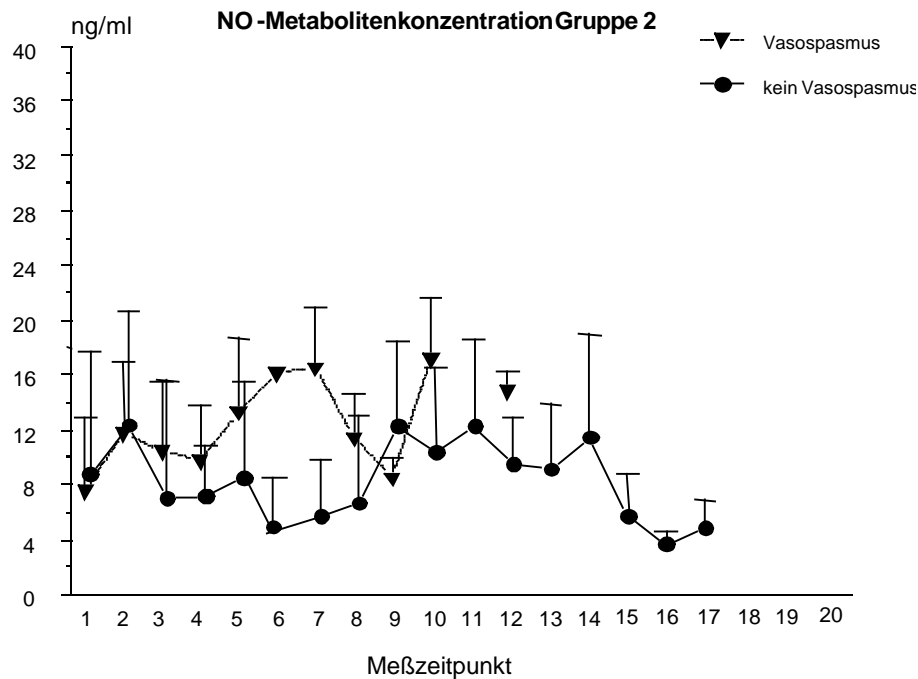


**Abbildung 2** Darstellung des zeitlichen Verlaufs der NO-Metaboliten-Konzentration: Mittelwert und Standardabweichung der NO-Metaboliten-Konzentration in Gruppe 1

Abbildung 2 veranschaulicht, dass die Patientengruppe 1 in der zeitlichen Entwicklung der NO-Metaboliten-Konzentration keinen feststellbaren signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Vasospasmus aufweist.

## Ergebnisse

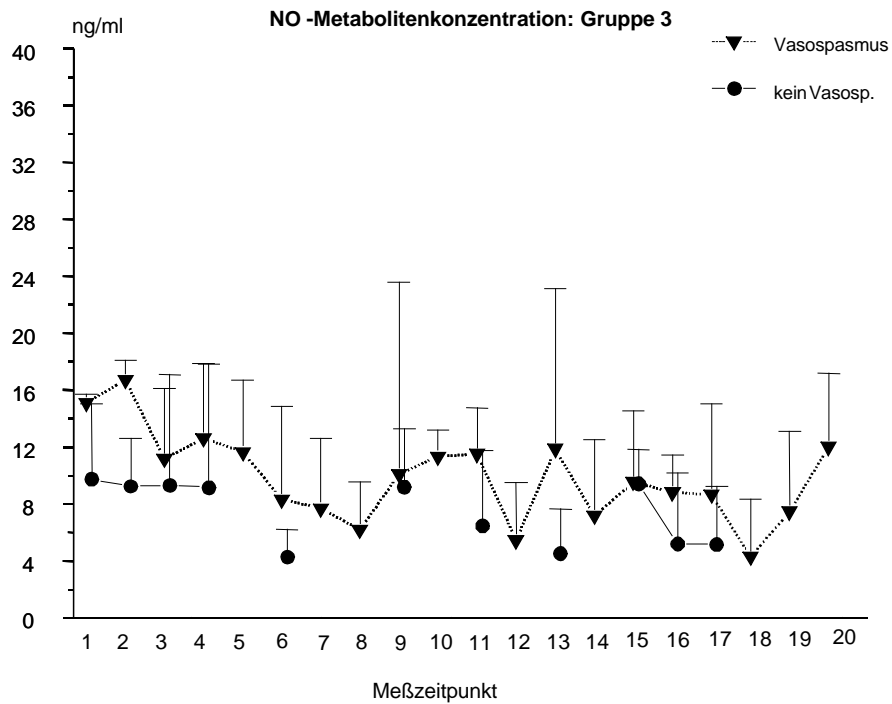
Aus Abbildung 3 wird ersichtlich, dass an Zeitpunkt 6 und 7 bei Gruppe 2 die vasospastischen Patienten eine erhöhte NO-Metaboliten-Konzentration im Vergleich zu Patienten ohne Vasospasmus aufweisen, die sich jedoch im Verlauf nicht hält.



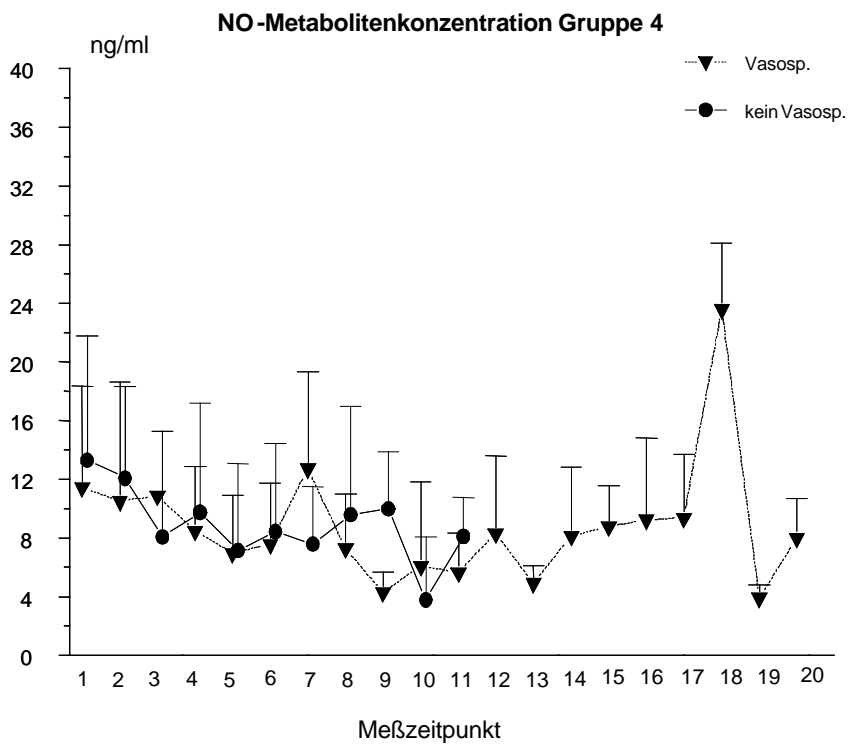
**Abbildung 3** Darstellung des zeitlichen Verlaufs der NO-Metaboliten-Konzentration: Mittelwert und Standardabweichung der NO-Metaboliten-Konzentration in Gruppe 2

Die Patientengruppe 3, in Abbildung 4 graphisch dargestellt, manifestiert keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung der Nitrat/Nitritwerte beider Patientengruppen.

## Ergebnisse



**Abbildung 4** Zeitlicher Verlauf der NO-Metaboliten-Konzentration: Mittelwert und Standardabweichung der NO-Metaboliten-Konzentration in Gruppe 3



**Abbildung 5** Zeitlicher Verlauf der NO-Metaboliten-Konzentration: Mittelwert und Standardabweichung der NO-Metaboliten-Konzentration in Gruppe 4

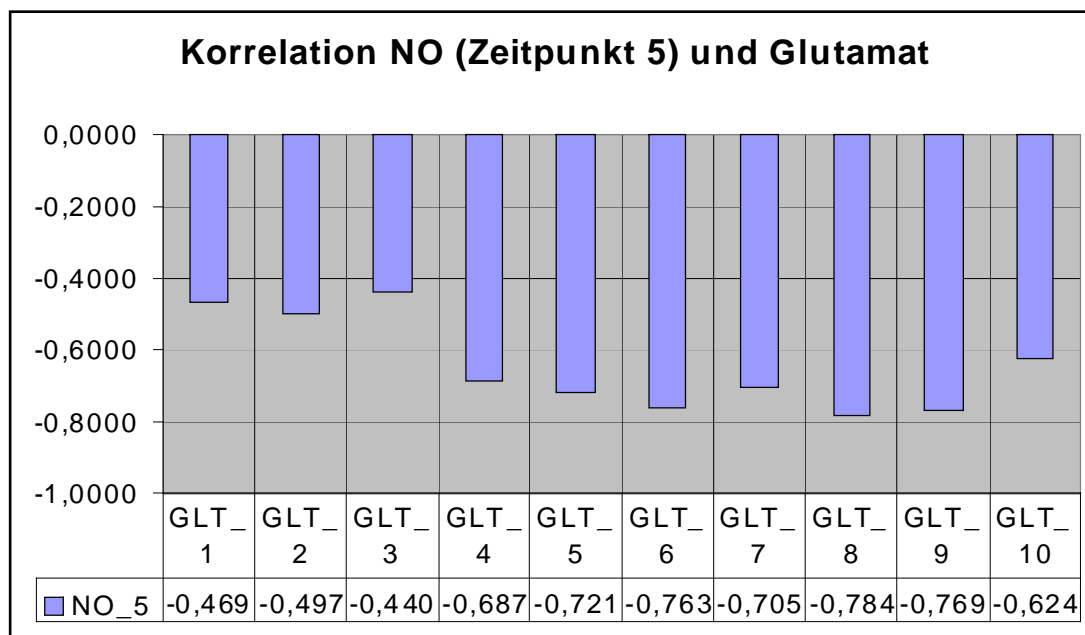
## Ergebnisse

Abbildung 5 zeigt, dass zwischen Patienten mit und ohne Vasospasmus keine signifikanten Unterschiede der Entwicklung der NO-Metabolitenwerte in Gruppe 4 bestehen.

### 3.2 Korrelation zwischen NO und Glutamat, Pyruvat, Glycerin, Glucose, Laktat

Es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen der gemessenen NO-Konzentration und den Metaboliten Glutamat, Pyruvat, Glycerin, Glucose und Laktat, mit den Werten sämtlicher Patienten vorgenommen.

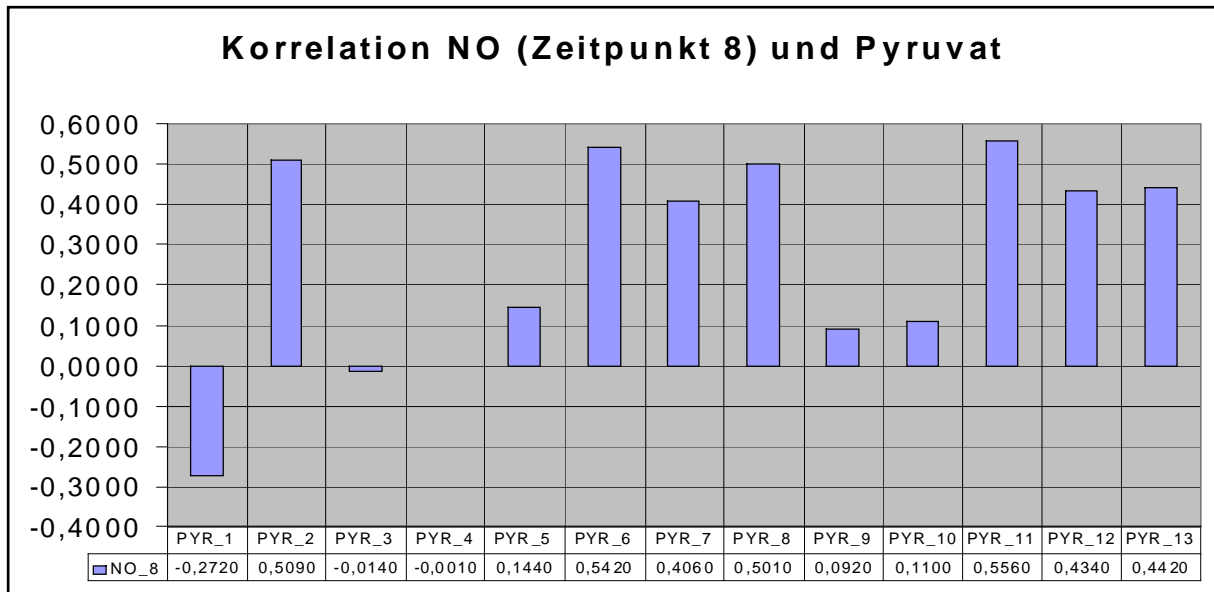
Die Korrelation zwischen NO und Glutamat ergab einen gehäuften signifikanten bis zuweilen hochsignifikanten umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen NO und Glutamat von Messzeitpunkt 1 bis einschließlich Messzeitpunkt 7 für NO, in Abbildung 6 dargestellt. Insbesondere an Zeitpunkt 5 der NO-Metaboliten-Konzentration, also 10 h postoperativ, zeigte sich ein hochsignifikant umgekehrt proportionaler Zusammenhang.



**Abbildung 6:** Darstellung des Korrelationskoeffizienten (R) für NO (Zeitpunkt 5) und Glutamat

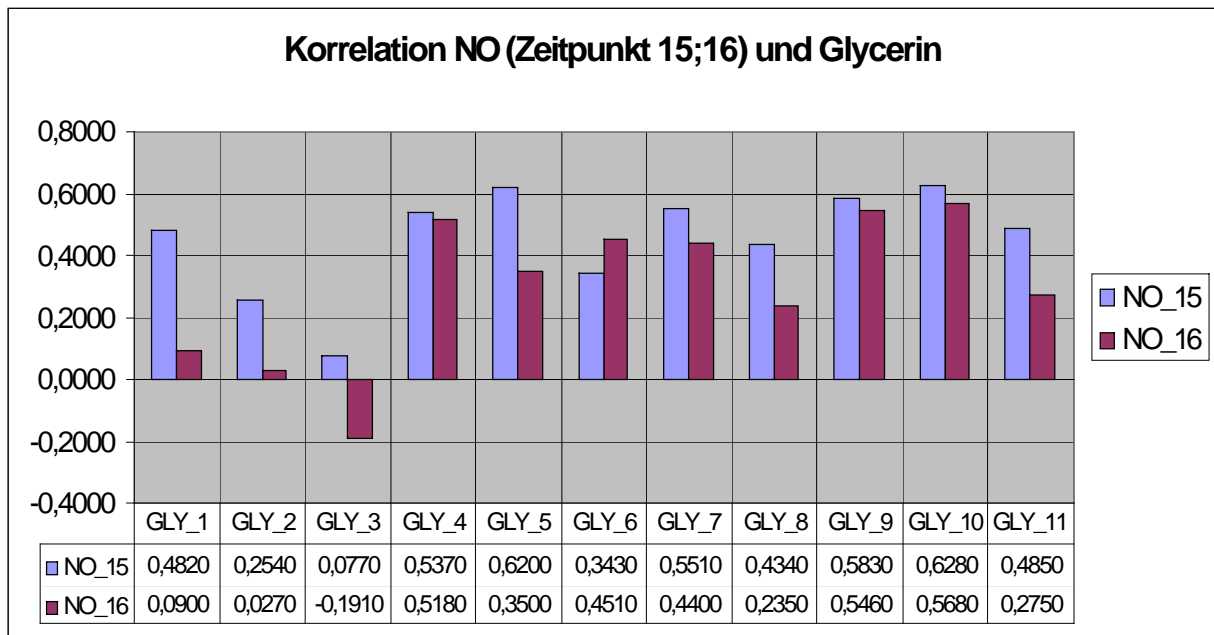
Die Korrelation zwischen NO und Pyruvat zeigte für NO-Metaboliten an Zeitpunkt 8, also 16 h postoperativ, einen signifikant direkt proportionalen Zusammenhang mit den Konzentrationswerten von Glycerin (siehe Abbildung 7).





**Abbildung 7:** Darstellung des Korrelationskoeffizienten (R) für NO (Zeitpunkt 8) und Pyruvat

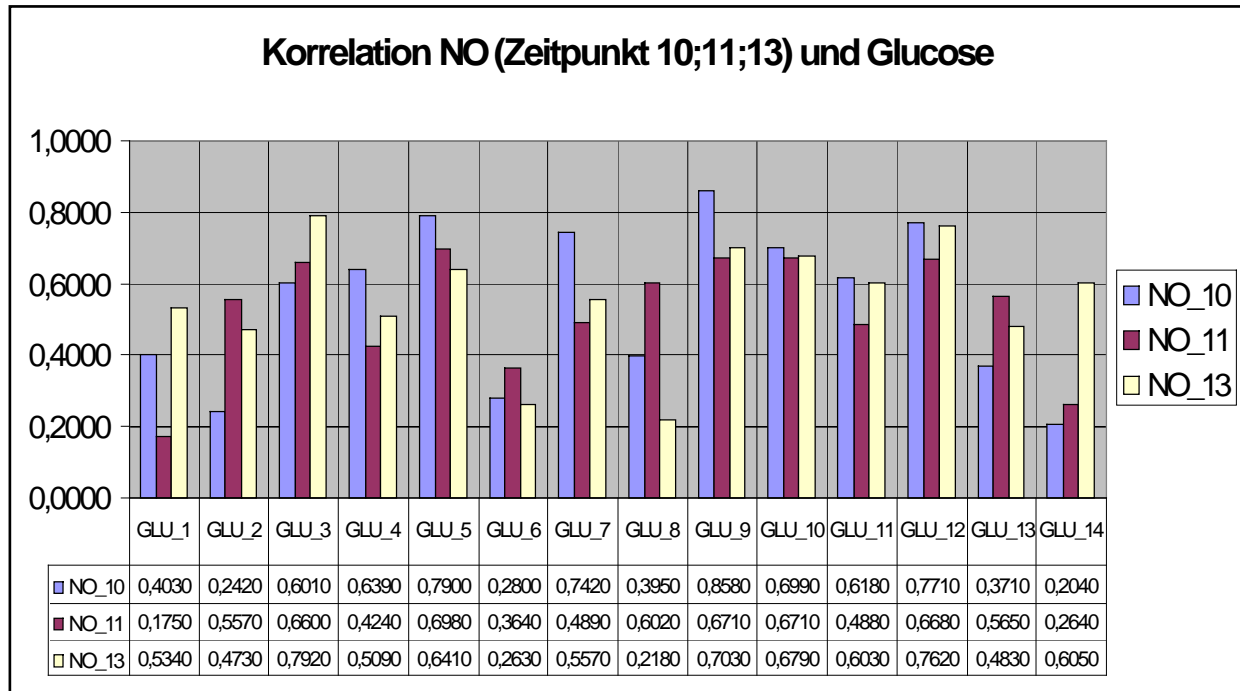
Die NO- und Glycerinwerte miteinander korreliert wiesen an Zeitpunkt 15 und 16 für NO einen zumeist signifikanten direkt proportionalen Zusammenhang auf, wie in Abbildung 8 dargestellt.



**Abbildung 8:** Darstellung des Korrelationskoeffizienten (R) für NO (Zeitpunkt 15; 16) und Glycerin

## Ergebnisse

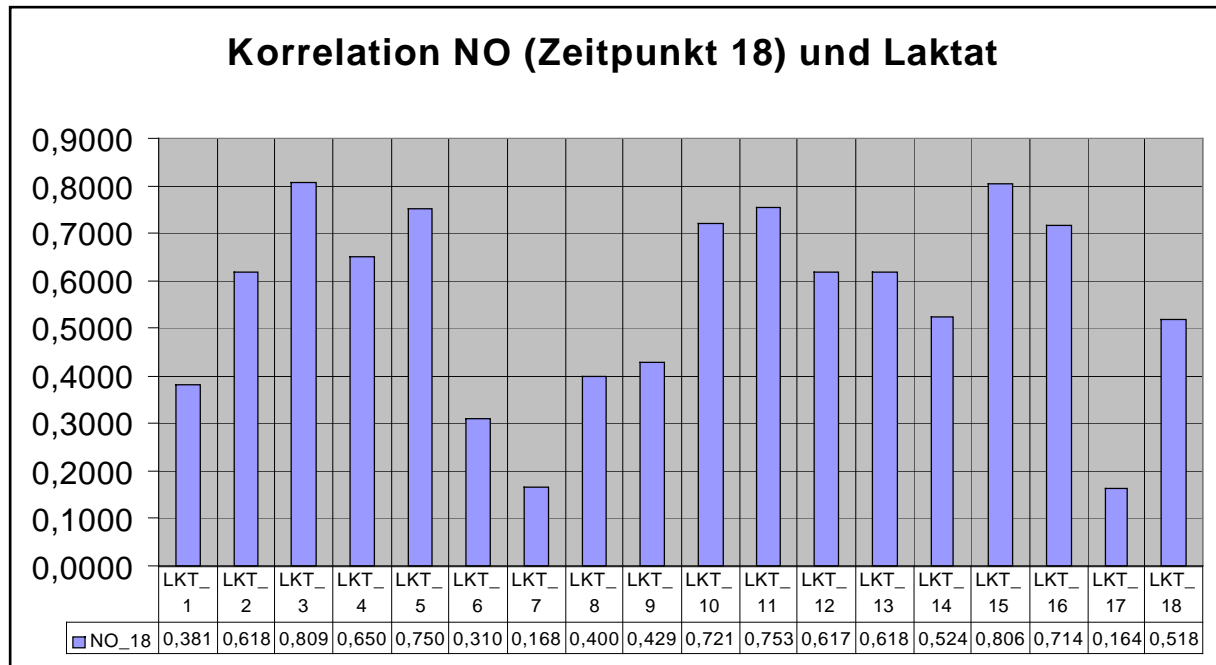
Zwischen der NO-Konzentration und der Glucosekonzentration konnte für NO zwischen Meßzeitpunkt 9 und Meßzeitpunkt 13, also 18 bis 26 h postoperativ ein hochsignifikant direkt proportionaler Zusammenhang zur Glucosekonzentration festgestellt werden, wie auf Abbildung 9 veranschaulicht.



**Abbildung 9:** Darstellung des Korrelationskoeffizienten (R) für NO (Zeitpunkt 10; 11; 13) und Glucose

## Ergebnisse

Die NO- und Laktatkorrelation miteinander korreliert ergab an Meßzeitpunkt 18 für NO einen signifikant direkt proportionalen Zusammenhang mit der Laktatkonzentration (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Darstellung des Korrelationskoeffizienten (R) für NO (Zeitpunkt 18) und Laktat

### 3.3 Glutamat-Konzentration

Im Vergleich zeigten die Glutamat (GLT)-Konzentrationen [ $\mu\text{mol/l}$ ] im cerebralen Mikrodialysat keinen signifikanten Unterschied innerhalb der Gruppen 1, 2, 3 und 4 im Vergleich von Patienten mit und ohne Vasospasmus. Lediglich in der Patientengruppe 1 gab es zum Messzeitpunkt 8 einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) mit einer Erniedrigung der Glutamatkonzentration bei der vasospastischen Gruppe (Tabelle 9 -12).

#### GLT: Gruppe 1

**Tabelle 9:** Mittelwert und Standardabweichung von GLT der Gruppe 1

## Ergebnisse

Parameter		Glutamat-Konzentration [ $\mu\text{mol/l}$ ]										
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
1	2	6	18	$\pm$ 17	4	16	$\pm$ 21	2	21	$\pm$ 12	p=0,79	
2	4	6	11,0	$\pm$ 10,9	4	8,2	$\pm$ 9,9	2	16,8	$\pm$ 13,9	p=0,42	
3	6	5	13,0	$\pm$ 20,8	3	17,8	$\pm$ 27,9	2	5,9	$\pm$ 0,5	p=0,6	
4	8	6	19,4	$\pm$ 41,5	4	27,5	$\pm$ 51,0	2	3,2	$\pm$ 1,2	p=0,56	
5	10	5	14	$\pm$ 26	4	17	$\pm$ 30	1	-	$\pm$ -	p=0,76	
6	12	4	15,5	$\pm$ 23,7	2	26,8	$\pm$ 34,2	2	4,3	$\pm$ 2,3	p=0,45	
7	14	5	15	$\pm$ 20	3	15	$\pm$ 24	2	15	$\pm$ 19	p=0,99	
8	16	4	2,9	$\pm$ 1,9	2	1,4	$\pm$ 0,1	2	4,5	$\pm$ 0,9	p<0,05	
9	18	2	4,0	$\pm$ 1,5	1	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
10	20	4	3,0	$\pm$ 2,2	2	1,7	$\pm$ 0,2	2	4,3	$\pm$ 2,8	p=0,32	
11	22	2	3,4	$\pm$ 3,0	0	-	$\pm$ -	2	3,4	$\pm$ 3,0	-	
12	24	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
13	26	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
14	28	2	3,1	$\pm$ 2,3	0	-	$\pm$ -	2	3,1	$\pm$ 2,3	-	
15	30	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
16	32	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
17	34	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
18	36	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
19	38	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
20	40	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	

### GLT: Gruppe 2

**Tabelle 10:** Mittelwert und Standardabweichung von GLT der Gruppe 2

Parameter		Glutamat-Konzentration [ $\mu\text{mol/l}$ ]										
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
1	2	7	34	$\pm$ 30	2	23	$\pm$ 11	5	38	$\pm$ 36	p=0,58	
2	4	6	37	$\pm$ 21	2	35	$\pm$ 45	4	38	$\pm$ 6	p=0,89	
3	6	5	45	$\pm$ 19	1	-	$\pm$ -	4	40	$\pm$ 17	-	
4	8	2	67	$\pm$ 61	0	-	$\pm$ -	2	67	$\pm$ 61	-	
5	10	5	45	$\pm$ 44	1	-	$\pm$ -	4	55	$\pm$ 44	-	
6	12	5	57	$\pm$ 71	1	-	$\pm$ -	4	71	$\pm$ 74	-	
7	14	6	41	$\pm$ 57	1	-	$\pm$ -	5	49	$\pm$ 60	-	
8	16	4	78	$\pm$ 76	1	-	$\pm$ -	3	104	$\pm$ 69	-	
9	18	6	41	$\pm$ 61	1	-	$\pm$ -	5	49	$\pm$ 65	-	
10	20	5	58	$\pm$ 64	1	-	$\pm$ -	4	72	$\pm$ 64	-	
11	22	4	116	$\pm$ 174	0	-	$\pm$ -	4	116	$\pm$ 174	-	
12	24	3	58	$\pm$ 82	0	-	$\pm$ -	3	58	$\pm$ 82	-	
13	26	4	52	$\pm$ 71	1	-	$\pm$ -	3	57	$\pm$ 86	-	
14	28	3	58	$\pm$ 84	0	-	$\pm$ -	3	58	$\pm$ 84	-	
15	30	3	76	$\pm$ 65	1	-	$\pm$ -	2	75	$\pm$ 92	-	
16	32	2	505	$\pm$ 434	1	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-	
17	34	3	61	$\pm$ 76	1	-	$\pm$ -	2	74	$\pm$ 103	-	
18	36	1	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	-	
19	38	1	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	0	-	$\pm$ -	-	

## Ergebnisse

Parameter		Glutamat-Konzentration [μmol/l]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
20	40	0	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-

### GLT: Gruppe 3

**Tabelle 11:** Mittelwert und Standardabweichung von GLT der Gruppe 3

Parameter		Glutamat-Konzentration [μmol/l]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	6	6,6	± 5,1	4	6,4	± 6,4	2	6,9	± 3,1	p=0,93
2	4	6	2,9	± 1,4	4	2,6	± 1,6	2	3,4	± 1,1	p=0,61
3	6	3	3,2	± 1,4	2	3,4	± 1,9	1	-	± -	-
4	8	4	7,3	± 9,9	3	2,3	± 1,6	1	-	± -	-
5	10	3	51	± 83	3	51	± 83	0	-	± -	-
6	12	2	23	± 23	1	-	± -	1	-	± -	-
7	14	2	5,2	± 5,4	2	5,2	± 5,4	0	-	± -	-
8	16	6	36	± 55	5	37	± 61	1	-	± -	-
9	18	2	21	± 27	2	21	± 27	0	-	± -	-
10	20	4	16	± 27	4	16	± 27	0	-	± -	-
11	22	4	19	± 28	3	24	± 33	1	-	± -	-
12	24	2	2,7	± 1,5	2	2,7	± 1,5	0	-	± -	-
13	26	5	13,9	± 21,8	3	20,5	± 27,8	2	4,0	± 4,2	p=0,49
14	28	2	29	± 28	2	29	± 28	0	-	± -	-
15	30	3	19	± 22	2	25	± 26	1	-	± -	-
16	32	2	24	± 28	2	24	± 28	0	-	± -	-
17	34	1	-	± -	1	-	± -	0	-	± -	-
18	36	1	-	± -	1	-	± -	0	-	± -	-
19	38	2	38	± 52	2	38	± 52	0	-	± -	-
20	40	2	46	± 62	2	46	± 62	0	-	± -	-

### GLT: Gruppe 4

**Tabelle 12:** Mittelwert und Standardabweichung von GLT der Gruppe 4

Parameter		Glutamat-Konzentration [μmol/l]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	5	39	± 58	4	49	± 63	1	-	± -	-
2	4	6	55	± 114	5	66	± 124	1	-	± -	-
3	6	4	88	± 143	4	88	± 143	0	-	± -	-
4	8	5	86	± 87	4	106	± 85	1	-	± -	-
5	10	4	38	± 50	3	50	± 54	1	-	± -	-
6	12	6	61	± 84	5	73	± 88	1	-	± -	-
7	14	5	85	± 154	4	102	± 173	1	-	± -	-
8	16	4	194	± 246	3	245	± 275	1	-	± -	-
9	18	4	113	± 217	3	149	± 250	1	-	± -	-

## Ergebnisse

Parameter		Glutamat-Konzentration [µmol/l]										
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
10	20	4	212	± 318	3	279	± 354	1	-	± -	-	
11	22	4	112	± 215	3	148	± 248	1	-	± -	-	
12	24	3	205	± 245	3	205	± 245	0	-	± -	-	
13	26	2	161	± 217	2	161	± 217	0	-	± -	-	
14	28	5	147	± 272	4	181	± 301	1	-	± -	-	
15	30	3	116	± 195	3	116	± 195	0	-	± -	-	
16	32	3	99	± 93	3	99	± 93	0	-	± -	-	
17	34	3	87	± 85	3	87	± 85	0	-	± -	-	
18	36	2	126	± 176	2	126	± 176	0	-	± -	-	
19	38	2	170	± 31	2	170	± 31	0	-	± -	-	
20	40	2	117	± 161	2	117	± 161	0	-	± -	-	

### 3.4 Pyruvat-Konzentration

Bei den cerebralen Pyruvat (PYR)-Konzentrationen [µmol/l] konnten an Messzeitpunkt 15, 16 und 17 hochsignifikant ( $p < 0,01$ ) niedrigere Werte bei der Patientengruppe mit Vasospasmus in Gruppe 3 festgestellt werden, also bei den Patienten, deren erster Messzeitpunkt zwischen 24 und 48 Stunden nach Blutungsereignis lag. Bei den anderen Patientengruppen lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Vasospasmus und Patienten ohne Vasospasmus vor.

#### PYR: Gruppe 1

**Tabelle 13:** Mittelwert und Standardabweichung von PYR der Gruppe 1

Parameter		Pyruvatkonzentration [µmol/l]										
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
1	2	5	58	± 71	5	58	± -	0	-	± -	-	
2	4	6	39,7	± 29,6	4	49,5	± -	2	20,0	± 5,7	$p=0,30$	
3	6	4	41	± 31	2	49	± -	2	34	± 18	$p=0,71$	
4	8	4	37	± 22	4	37	± -	0	-	± -	-	
5	10	4	36	± 25	4	36	± -	0	-	± -	-	
6	12	3	27	± 33	2	38	± -	1	-	± -	-	
7	14	4	52	± 38	3	35	± -	1	-	± -	-	
8	16	3	28	± 23	2	39	± -	1	-	± -	-	
9	18	4	29	± 17	3	37	± -	1	-	± -	-	
10	20	2	31	± 25	1	-	± -	1	-	± -	-	
11	22	3	36	± 36	2	51	± -	1	-	± -	-	
12	24	3	64	± 25	2	53	± -	1	-	± -	-	
13	26	2	13,4	± 9,4	0	-	± -	2	13,4	± 9,4	-	

## Ergebnisse

Parameter <span style="float: right;">Pyruvatkonzentration [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</span>													
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p		
14	28	3	72	$\pm$	30	2	72	$\pm$	-	1	-	$\pm$	-
15	30	3	47	$\pm$	18	1	-	$\pm$	-	2	52	$\pm$	21
16	32	3	89	$\pm$	37	1	-	$\pm$	-	2	94	$\pm$	51
17	34	0	-	$\pm$	-	0	-	$\pm$	-	0	-	$\pm$	-
18	36	2	64	$\pm$	48	0	-	$\pm$	-	2	64	$\pm$	48
19	38	1	-	$\pm$	-	0	-	$\pm$	-	1	-	$\pm$	-
20	40	2	68	$\pm$	16	0	-	$\pm$	-	2	68	$\pm$	16

### PYR: Gruppe 2

**Tabelle 14:** Mittelwert und Standardabweichung von PYR der Gruppe 2

Parameter		Pyruvatkonzentration [μmol/l]												
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p			
1	2	7	76	±	40	2	81	±	42	5	74	±	44	p=0,87
2	4	5	83	±	62	2	58	±	60	3	100	±	69	p=0,54
3	6	7	49	±	24	2	61	±	38	5	44	±	20	p=0,43
4	8	6	46	±	33	1	-	±	-	5	48	±	36	-
5	10	7	44	±	35	1	-	±	-	6	46	±	38	-
6	12	7	46	±	32	1	-	±	-	6	48	±	34	-
7	14	7	44	±	31	1	-	±	-	6	47	±	33	-
8	16	6	59	±	35	1	-	±	-	5	64	±	37	-
9	18	6	48	±	39	1	-	±	-	5	53	±	42	-
10	20	6	63	±	56	1	-	±	-	5	32	±	62	-
11	22	4	32	±	19	0	-	±	-	4	66	±	19	-
12	24	4	32	±	17	0	-	±	-	4	32	±	17	-
13	26	5	47	±	29	1	-	±	-	4	36	±	17	-
14	28	4	45	±	26	0	-	±	-	4	45	±	26	-
15	30	5	47	±	41	1	-	±	-	4	31	±	21	-
16	32	4	38	±	22	1	-	±	-	3	28	±	15	-
17	34	3	27,3	±	7,6	1	-	±	-	2	23,0	±	1,4	-
18	36	1	-	±	-	1	-	±	-	0	-	±	-	-
19	38	2	66	±	49	1	-	±	-	1	-	±	-	-
20	40	0	-	±	-	0	-	±	-	0	-	±	-	-

### PYR: Gruppe 3

**Tabelle 15:** Mittelwert und Standardabweichung von PYR der Gruppe 3

Parameter <span style="float: right;">Pyruvatkonzentration [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</span>													
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p		
1	2	1	-	$\pm$	-	1	-	$\pm$	-	0	-	$\pm$	-

## Ergebnisse

Parameter Pyruvatkonzentration [ $\mu\text{mol/l}$ ]													
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p		
2	4	5	31	$\pm$ 16	4	31	$\pm$ 19	1	-	$\pm$ -	-		
3	6	4	34	$\pm$ 24	3	37	$\pm$ 28	1	-	$\pm$ -	-		
4	8	4	30	$\pm$ 21	3	32	$\pm$ 25	1	-	$\pm$ -	-		
5	10	4	64	$\pm$ 40	2	60	$\pm$ 49	2	69	$\pm$ 47	p=0,87		
6	12	5	45	$\pm$ 43	3	32	$\pm$ 28	2	65	$\pm$ 67	p=0,49		
7	14	5	36	$\pm$ 34	4	40	$\pm$ 38	1	-	$\pm$ -	-		
8	16	4	33	$\pm$ 24	3	31	$\pm$ 28	1	-	$\pm$ -	-		
9	18	3	99	$\pm$ 84	2	54	$\pm$ 44	1	-	$\pm$ -	-		
10	20	6	38	$\pm$ 20	5	34	$\pm$ 20	1	-	$\pm$ -	-		
11	22	7	60	$\pm$ 52	5	42	$\pm$ 31	2	106	$\pm$ 79	p=0,15		
12	24	7	45	$\pm$ 53	5	50	$\pm$ 63	2	30	$\pm$ 11	p=0,68		
13	26	4	52,3	$\pm$ 70,2	3	17,3	$\pm$ 8,5	1	-	$\pm$ -	-		
14	28	5	26	$\pm$ 11	4	23	$\pm$ 11	1	-	$\pm$ -	-		
15	30	6	58	$\pm$ 55	4	24	$\pm$ 6	2	125	$\pm$ 38	p<0,01		
16	32	6	73	$\pm$ 82	4	21	$\pm$ 5,4	2	176	$\pm$ 37	p<0,01		
17	34	6	79	$\pm$ 81	4	29	$\pm$ 12	2	178	$\pm$ 51	p<0,01		
18	36	5	52,0	$\pm$ 59,6	4	25,5	$\pm$ 7,6	1	-	$\pm$ -	-		
19	38	6	54	$\pm$ 61	5	30	$\pm$ 18	1	-	$\pm$ -	-		
20	40	4	69	$\pm$ 88	4	69	$\pm$ 88	0	-	$\pm$ -	-		

### PYR: Gruppe 4

**Tabelle 16:** Mittelwert und Standardabweichung von PYR der Gruppe 4

Parameter Pyruvatkonzentration [ $\mu\text{mol/l}$ ]													
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p		
1	2	6	75	$\pm$ 81	4	65	$\pm$ 76	2	96	$\pm$ 120	p=0,71		
2	4	7	62	$\pm$ 36	6	57	$\pm$ 37	1	-	$\pm$ -	-		
3	6	8	53	$\pm$ 30	6	54	$\pm$ 28	2	49	$\pm$ 48	p=0,86		
4	8	7	59	$\pm$ 32	6	60	$\pm$ 35	1	-	$\pm$ -	-		
5	10	7	52	$\pm$ 44	5	58	$\pm$ 50	2	38	$\pm$ 34	p=0,64		
6	12	7	49	$\pm$ 49	6	54	$\pm$ 51	1	-	$\pm$ -	-		
7	14	8	48	$\pm$ 32	6	47	$\pm$ 29	2	50	$\pm$ 53	p=0,94		
8	16	6	66	$\pm$ 52	5	75	$\pm$ 52	1	-	$\pm$ -	-		
9	18	5	55	$\pm$ 41	5	55	$\pm$ 41	0	-	$\pm$ -	-		
10	20	7	33,6	$\pm$ 33,7	5	38,0	$\pm$ 40,2	2	22,5	$\pm$ 3,5	p=0,63		
11	22	4	65	$\pm$ 65	4	65	$\pm$ 65	0	-	$\pm$ -	-		
12	24	5	40	$\pm$ 33	5	40	$\pm$ 33	0	-	$\pm$ -	-		
13	26	5	40	$\pm$ 23	5	40	$\pm$ 23	0	-	$\pm$ -	-		
14	28	5	34	$\pm$ 32	4	35	$\pm$ 37	1	-	$\pm$ -	-		
15	30	5	43	$\pm$ 33	5	43	$\pm$ 33	0	-	$\pm$ -	-		
16	32	5	42	$\pm$ 26	5	42	$\pm$ 26	0	-	$\pm$ -	-		
17	34	5	53	$\pm$ 31	5	53	$\pm$ 31	0	-	$\pm$ -	-		
18	36	5	54	$\pm$ 32	5	54	$\pm$ 32	0	-	$\pm$ -	-		



## Ergebnisse

Pyruvatkonzentration [μmol/l]												
Parameter	Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
	19	38	4	45	± 30	4	45	± 30	0	-	± -	-
	20	40	4	52	± 37	4	52	± 37	0	-	± -	-

### 3.5 Glycerin-Konzentration

Ein Vergleich der Glycerin (GLY)-Konzentration [μmol/l] zwischen den Patientengruppen ergab bei Gruppe 3 zum Zeitpunkt 8 einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) mit einer signifikanten Erniedrigung der cerebralen Glycerinkonzentration in der Gruppe der vasospastischen Patienten. Keine signifikanten Unterschiede in der Entwicklung der Glycerinkonzentration zwischen Patienten mit Vasospasmus und Patienten ohne Vasospasmus traten in den anderen Gruppen auf (Tabelle 17-20).

#### GLY: Gruppe 1

**Tabelle 17:** Mittelwert und Standardabweichung von GLY der Gruppe 1

Glycerinkonzentration μmol/l												
Parameter	Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
	1	2	7	58	± 35	5	49	± 35	2	78	± 34	p=0,37
	2	4	7	84	± 79	5	92	± 94	2	65	± 34	p=0,72
	3	6	6	78	± 57	4	88	± 65	2	60	± 52	p=0,63
	4	8	6	82	± 52	4	89	± 65	2	68	± 18	p=0,70
	5	10	5	88	± 55	4	84	± 63	1	-	± -	-
	6	12	4	62	± 65	2	76	± 105	2	48	± 26	p=0,75
	7	14	5	65,9	± 54,0	3	77,5	± 73,0	2	48,5	± 0,7	p=0,63
	8	16	5	77,2	± 29,6	3	90,0	± 33,2	2	58,0	± 8,5	p=0,29
	9	18	5	69,8	± 29,1	3	72,3	± 40,7	2	66,0	± 4,2	p=0,85
	10	20	3	172	± 93	2	123	± 52	1	-	± -	-
	11	22	3	57,7	± 21,7	2	70,0	± 5,7	1	-	± -	-
	12	24	3	53	± 12	2	51	± 17	1	-	± -	-
	13	26	2	40	± 11	1	-	± -	1	-	± -	-
	14	28	3	47	± 30	2	44	± 42	1	-	± -	-
	15	30	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-
	16	32	3	71	± 53	2	79	± 72	1	-	± -	-
	17	34	0	-	± -	0	-	± -	0	-	± -	-
	18	36	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-
	19	38	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-
	20	40	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-

## Ergebnisse

### GLY: Gruppe 2

**Tabelle 18:** Mittelwert und Standardabweichung von GLY der Gruppe 2

Parameter		Glycerinkonzentration [ $\mu\text{mol/ml}$ ]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	6	58	$\pm$ 31	1	-	$\pm$ -	5	57	$\pm$ 35	-
2	4	6	57	$\pm$ 44	2	38	$\pm$ 26	4	67	$\pm$ 51	p=0,51
3	6	8	49,8	$\pm$ 37,8	2	18,0	$\pm$ 8,5	6	60,4	$\pm$ 38,1	p=0,19
4	8	6	23	$\pm$ 20	1	-	$\pm$ -	5	25	$\pm$ 21	-
5	10	6	57	$\pm$ 33	0	-	$\pm$ -	6	57	$\pm$ 33	-
6	12	6	102	$\pm$ 161	1	-	$\pm$ -	5	120	$\pm$ 173	-
7	14	7	94	$\pm$ 187	1	-	$\pm$ -	6	107	$\pm$ 201	-
8	16	6	51	$\pm$ 74	0	-	$\pm$ -	6	51	$\pm$ 74	-
9	18	7	85	$\pm$ 117	1	-	$\pm$ -	6	96	$\pm$ 124	-
10	20	6	352	$\pm$ 785	1	-	$\pm$ -	5	419	$\pm$ 859	-
11	22	5	105	$\pm$ 166	1	-	$\pm$ -	4	123	$\pm$ 186	-
12	24	4	65	$\pm$ 72	1	-	$\pm$ -	3	77	$\pm$ 84	-
13	26	6	116,0	$\pm$ 100,0	2	103,0	$\pm$ 9,4	4	123,0	$\pm$ 129,0	p=0,85
14	28	4	39	$\pm$ 29	1	-	$\pm$ -	3	30	$\pm$ 28	-
15	30	5	72	$\pm$ 54	2	103	$\pm$ 22	3	51	$\pm$ 63	p=0,35
16	32	2	41	$\pm$ 24	1	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-
17	34	2	25	$\pm$ 4	1	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-
18	36	2	25	$\pm$ 16	1	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-
19	38	3	53	$\pm$ 28	2	64	$\pm$ 29	1	-	$\pm$ -	-
20	40	2	130	$\pm$ 154	1	-	$\pm$ -	1	-	$\pm$ -	-

### GLY: Gruppe 3

**Tabelle 19:** Mittelwert und Standardabweichung von GLY der Gruppe 3

Parameter		Glycerinkonzentration [ $\mu\text{mol/l}$ ]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	4	43,3	$\pm$ 23,8	2	24,0	$\pm$ 14,1	2	62,5	$\pm$ 3,5	p=0,06
2	4	6	45	$\pm$ 50	4	22	$\pm$ 6,6	2	91	$\pm$ 76	p=0,11
3	6	6	51	$\pm$ 25	4	48	$\pm$ 26	2	58	$\pm$ 28	p=0,69
4	8	7	64	$\pm$ 68	5	60	$\pm$ 78	2	73	$\pm$ 59	p=0,85
5	10	7	80	$\pm$ 58	5	81	$\pm$ 58	2	78	$\pm$ 79	p=0,95
6	12	6	71	$\pm$ 50	4	57	$\pm$ 30	2	98	$\pm$ 88	p=0,41
7	14	7	221	$\pm$ 259	5	252	$\pm$ 305	2	143	$\pm$ 123	p=0,66
8	16	7	133	$\pm$ 88	5	89	$\pm$ 50	2	244	$\pm$ 53	p<0,05
9	18	7	190	$\pm$ 292	5	218	$\pm$ 351	2	119	$\pm$ 78	p=0,72
10	20	7	126	$\pm$ 107	5	116	$\pm$ 118	2	152	$\pm$ 106	p=0,72
11	22	7	166	$\pm$ 107	5	180	$\pm$ 113	2	132	$\pm$ 118	p=0,63
12	24	7	181	$\pm$ 204	5	203	$\pm$ 234	2	126	$\pm$ 144	p=0,69
13	26	6	79	$\pm$ 59	4	94	$\pm$ 69	2	50	$\pm$ 21	p=0,44
14	28	7	64	$\pm$ 43	5	71	$\pm$ 47	2	45	$\pm$ 33	p=0,51

## Ergebnisse

Parameter		Glycerinkonzentration [µmol/l]										
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
15	30	6	87	± 47	5	88	± 53	1	-	± -	-	
16	32	7	69	± 64	5	76	± 73	2	51	± 50	p=0,68	
17	34	5	76	± 59	4	72	± 67	1	-	± -	-	
18	36	4	91	± 95	3	116	± 99	1	-	± -	-	
19	38	5	84	± 81	4	96	± 89	1	-	± -	-	
20	40	3	116	± 68	3	116	± 68	0	-	± -	-	

### GLY: Gruppe 4

**Tabelle 20:** Mittelwert und Standardabweichung von GLY der Gruppe 4

Parameter		Glycerinkonzentration [µmol/l]										
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
1	2	8	41	± 31	4	51	± 43	4	31	± 10	p=0,38	
2	4	9	59	± 49	6	69	± 57	3	40	± 27	p=0,44	
3	6	10	63	± 49	6	69	± 54	4	55	± 49	p=0,70	
4	8	9	114	± 64	6	117	± 68	3	108	± 70	p=0,86	
5	10	8	81	± 78	4	83	± 90	4	79	± 78	p=0,94	
6	12	9	125	± 93	6	116	± 103	3	144	± 84	p=0,7	
7	14	9	183	± 235	5	233	± 315	4	121	± 79	p=0,52	
8	16	10	132	± 131	6	113	± 82	4	160	± 196	p=0,61	
9	18	7	123,0	± 79,3	5	112,0	± 84,2	2	152,0	± 84,2	p=0,6	
10	20	8	107	± 84	5	125	± 106	3	78	± 13	p=0,49	
11	22	6	338	± 470	4	443	± 568	2	127	± 11	p=0,5	
12	24	6	146	± 94	5	170	± 81	1	-	± -	-	
13	26	5	141	± 79	4	145	± 91	1	-	± -	-	
14	28	6	224	± 144	5	229	± 161	1	-	± -	-	
15	30	5	155	± 95	4	153	± 110	1	-	± -	-	
16	32	5	465	± 819	5	465	± 819	0	-	± -	-	
17	34	5	198	± 104	5	198	± 104	0	-	± -	-	
18	36	4	213	± 170	4	213	± 170	0	-	± -	-	
19	38	5	154	± 129	5	154	± 129	0	-	± -	-	
20	40	4	326	± 228	4	326	± 228	0	-	± -	-	

### 3.6 Glucose-Konzentration

Die Messung der cerebralen Glucose (GLU)-Konzentration [mmol/l] im Mikrodialysat zeigte im Vergleich der Patientengruppen sowohl in Gruppe 2 zum Zeitpunkt 6 als auch in Gruppe 4 zum Zeitpunkt 5 einen hochsignifikanten Unterschied ( $p < 0,01$ ) mit hochsignifikanter Erniedrigung der Glucosekonzentration bei den vasospastischen Patienten. Keine

## Ergebnisse

signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Vasospasmus und Patienten ohne Vasospasmus lagen in den anderen Patientengruppen vor (Tabelle 21-24).

### GLU: Gruppe 1

**Tabelle 21:** Mittelwert und Standardabweichung von GLU der Gruppe 1

Parameter		Glucosekonzentration [mmol/l]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	4	1,0	± 0,7	3	0,7	± 0,7	1	-	± -	-
2	4	4	0,9	± 0,3	3	0,8	± 0,3	1	-	± -	-
3	6	3	0,4	± 0,3	2	0,5	± 0,3	1	-	± -	-
4	8	3	0,6	± 0,2	2	0,5	± 0,3	1	-	± -	-
5	10	4	0,6	± 0,3	2	0,7	± 0,3	2	0,5	± 0,3	p=0,53
6	12	2	0,5	± 0,5	1	-	± -	1	-	± -	-
7	14	2	0,80	± 0,01	2	8,00	± 0,01	0	-	± -	-
8	16	3	0,4	± 0,2	2	0,5	± 0,2	1	-	± -	-
9	18	4	0,7	± 0,2	3	0,6	± 0,2	1	-	± -	-
10	20	2	1,0	± 0,7	1	-	± -	1	-	± -	-
11	22	2	0,8	± 0,4	2	0,8	± 0,4	0	-	± -	-
12	24	3	0,6	± 0,4	2	0,8	± 0,3	1	-	± -	-
13	26	0	-	± -	0	-	± -	0	-	± -	-
14	28	4	1,2	± 1,0	2	0,9	± 0,1	2	1,5	± 1,7	p=0,69
15	30	1	-	± -	1	-	± -	0	-	± -	-
16	32	2	1,0	± 0,4	1	-	± -	1	-	± -	-
17	34	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-
18	36	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-
19	38	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-
20	40	0	-	± -	0	-	± -	0	-	± -	-

### GLU: Gruppe 2

**Tabelle 22:** Mittelwert und Standardabweichung von GLU der Gruppe 2

Parameter		Glucosekonzentration [mmol/l]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	7	1,5	± 0,8	2	2,3	± 0,5	5	1,2	± 0,8	p=0,13
2	4	6	1,2	± 0,5	2	1,2	± 1	4	1,1	± 0,4	p=0,80
3	6	6	1,4	± 0,4	1	-	± -	5	1,4	± 0,4	-
4	8	7	1,0	± 0,8	2	1,4	± 1,1	5	0,8	± 0,7	p=0,39
5	10	6	1,3	± 0,7	1	-	± -	5	1,0	± 0,4	-
6	12	7	0,9	± 0,6	2	0,1	± 0,0	5	1,2	± 0,3	p<0,01
7	14	6	1,3	± 0,4	1	-	± -	5	1,2	± 0,3	-
8	16	7	1,3	± 1,1	2	0,9	± 0,9	5	1,4	± 1,2	p=0,6
9	18	7	1,9	± 1,0	2	2,3	± 0,7	5	1,7	± 1,2	p=0,52

## Ergebnisse

Parameter			Glucosekonzentration [mmol/l]											
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p			
10	20	6	1,9	±	1,3	2	2,1	±	1,1	4	1,8	±	1,6	p=0,82
11	22	5	1,2	±	0,8	1	-	±	-	4	0,9	±	0,4	-
12	24	5	3,1	±	3,5	1	-	±	-	4	1,8	±	1,9	-
13	26	3	1,9	±	2,2	0	-	±	-	3	1,9	±	2,2	-
14	28	3	1,2	±	0,9	0	-	±	-	3	1,2	±	0,9	-
15	30	2	1,00	±	0,01	0	-	±	-	2	1,00	±	0,01	-
16	32	2	0,30	±	0,02	0	-	±	-	2	0,30	±	0,02	-
17	34	1	-	±	-	0	-	±	-	1	-	±	-	-
18	36	0	-	±	-	0	-	±	-	0	-	±	-	-
19	38	2	1,7	±	1,0	1	-	±	-	1	-	±	-	-
20	40	0	-	±	-	0	-	±	-	0	-	±	-	-

### GLU: Gruppe 3

**Tabelle 23:** Mittelwert und Standardabweichung von GLU der Gruppe 3

Parameter		Glucosekonzentration [mmol/l]													
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung		N	Vaso- spasmus		Standard- Abweichung		N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung		p
1	2	4	0,7	±	0,5	4	0,7	±	0,5	0	-	±	-	-	
2	4	5	1,4	±	1,0	4	1,4	±	1,1	1	-	±	-	-	
3	6	6	1,2	±	1,2	5	1,3	±	1,3	1	-	±	-	-	
4	8	6	0,8	±	0,6	5	0,8	±	0,7	1	-	±	-	-	
5	10	7	1,0	±	0,8	5	1,2	±	0,9	2	0,4	±	0,4	p=0,32	
6	12	6	0,9	±	0,8	4	1,1	±	0,8	2	0,3	±	0,1	p=0,27	
7	14	6	1,3	±	1,6	5	1,5	±	1,7	1	-	±	-	-	
8	16	6	1,4	±	2,2	5	1,6	±	2,5	1	-	±	-	-	
9	18	6	1,1	±	1,5	5	1,3	±	1,6	1	-	±	-	-	
10	20	6	0,8	±	0,8	5	0,8	±	0,9	1	-	±	-	-	
11	22	7	0,9	±	0,7	5	0,9	±	0,8	2	0,7	±	0,3	p=0,74	
12	24	7	0,8	±	0,7	5	0,9	±	0,8	2	0,5	±	0,5	p=0,62	
13	26	5	0,7	±	0,3	4	0,6	±	0,4	1	-	±	-	-	
14	28	5	0,7	±	0,3	4	0,6	±	0,4	1	-	±	-	-	
15	30	6	0,6	±	0,2	4	0,5	±	0,2	2	0,7	±	0,3	p=0,4	
16	32	6	0,5	±	0,2	4	0,5	±	0,2	2	0,6	±	0,1	p=0,75	
17	34	6	0,7	±	0,3	4	0,6	±	0,1	2	0,9	±	0,4	p=0,22	
18	36	5	0,6	±	0,5	4	0,4	±	0,1	1	-	±	-	-	
19	38	5	1,0	±	0,5	4	0,8	±	0,2	1	-	±	-	-	
20	40	4	1,1	±	0,8	4	1,1	±	0,8	0	-	±	-	-	

### GLU: Gruppe 4

**Tabelle 24:** Mittelwert und Standardabweichung von GLU der Gruppe 4

## Ergebnisse

Parameter		Glucosekonzentration [mmol/l]										
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
1	2	7	0,6	± 0,4	4	0,6	± 0,4	3	0,6	± 0,6	p=0,93	
2	4	7	0,8	± 0,7	4	0,6	± 0,2	3	1,2	± 1,0	p=0,26	
3	6	8	0,7	± 0,5	5	0,8	± 0,6	3	0,6	± 0,4	p=0,75	
4	8	9	0,6	± 0,5	5	0,8	± 0,6	4	0,4	± 0,2	p=0,23	
5	10	6	0,4	± 0,2	3	0,3	± 0,1	3	0,5	± 0,2	p<0,05	
6	12	7	0,6	± 0,4	4	0,5	± 0,2	3	0,8	± 0,5	p=0,28	
7	14	8	0,4	± 0,2	4	0,4	± 0,3	4	0,4	± 0,2	p=0,89	
8	16	8	0,7	± 0,8	5	0,4	± 0,2	3	1,2	± 1,3	p=0,24	
9	18	6	0,7	± 1,0	4	0,4	± 0,2	2	1,4	± 1,8	p=0,28	
10	20	5	0,7	± 0,5	4	0,5	± 0,4	1	-	± -	-	
11	22	5	1,3	± 1,7	3	0,3	± 0,2	2	2,6	± 2,4	p=0,17	
12	24	3	0,9	± 0,8	3	0,9	± 0,8	0	-	± -	-	
13	26	3	2,40	± 3,50	2	0,40	± 0,01	1	-	± -	-	
14	28	4	1,5	± 1,3	3	0,9	± 0,6	1	-	± -	-	
15	30	2	0,5	± 0,1	2	0,5	± 0,1	0	-	± -	-	
16	32	3	0,8	± 0,3	3	0,8	± 0,3	0	-	± -	-	
17	34	3	1,1	± 0,4	3	1,1	± 0,4	0	-	± -	-	
18	36	2	0,9	± 0,7	2	0,9	± 0,7	0	-	± -	-	
19	38	3	0,8	± 0,3	3	0,8	± 0,3	0	-	± -	-	
20	40	2	1,6	± 0,3	2	1,6	± 0,3	0	-	± -	-	

### 3.7 Laktat-Konzentration

Bei den gemessenen Laktat (LKT)-Werten [mmol/l] fielen im Vergleich zwischen vasospastischen Patienten und Patienten ohne Vasospasmus bei Gruppe 3 zu mehreren Messzeitpunkten signifikante und hochsignifikante Unterschiede auf. Sowohl zu Zeitpunkt 2, als auch zu Zeitpunkt 13 und 17 zeigte sich eine signifikante ( $p < 0,05$ ) sowie zu Zeitpunkt 14 eine hochsignifikante ( $p < 0,01$ ) Erniedrigung der Laktatkonzentration bei der Gruppe mit Vasospasmus. In den weiteren Patientengruppen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Vasospasmus und Patienten ohne Vasospasmus (Tabelle 25-28).

#### LKT: Gruppe 1

**Tabelle 25:** Mittelwert und Standardabweichung von LKT der Gruppe 1

## Ergebnisse

Parameter			Laktatkonzentration[mmol/l]														
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt		Standard- Abweichung		N	Vaso- spasmus		Standard- Abweichung		N	Kein Vasosp.		Standard- Abweichung		p
1	2	7	2,0	±	1,4	5	1,7	±	1,6	2	2,7	±	0,7	p=0,49			
2	4	7	1,8	±	1,1	5	1,6	±	1,2	2	2,3	±	0,9	p=0,56			
3	6	6	2,1	±	1,7	4	1,8	±	1,8	2	2,6	±	1,7	p=0,62			
4	8	6	1,9	±	1,3	4	1,7	±	1,5	2	2,2	±	0,7	p=0,66			
5	10	6	1,8	±	1,6	4	1,5	±	1,5	2	2,6	±	2,2	p=0,47			
6	12	4	1,6	±	1,3	2	0,8	±	0,4	2	2,3	±	1,6	p=0,31			
7	14	6	2,2	±	2,0	3	1,3	±	0,7	3	3,1	±	2,6	p=0,3			
8	16	4	2,5	±	1,4	2	1,5	±	0,7	2	3,5	±	0,9	p=0,11			
9	18	4	5,9	±	6,0	3	3,1	±	2,2	1	-	±	-	-			
10	20	3	3,8	±	2,0	1	-	±	-	2	2,8	±	1,4	-			
11	22	3	1,9	±	1,8	2	2,2	±	2,4	1	-	±	-	-			
12	24	4	2,0	±	1,3	2	2,1	±	2,0	2	1,9	±	0,9	p=0,88			
13	26	1	-	±	-	0	-	±	-	1	-	±	-	-			
14	28	4	1,50	±	1,00	2	1,90	±	1,50	2	1,20	±	0,03	p=0,57			
15	30	2	1,8	±	1,3	1	-	±	-	1	-	±	-	-			
16	32	2	2,8	±	0,3	1	-	±	-	1	-	±	-	-			
17	34	1	-	±	-	0	-	±	-	1	-	±	-	-			
18	36	1	-	±	-	0	-	±	-	1	-	±	-	-			
19	38	2	1,2	±	1,1	0	-	±	-	2	1,2	±	1,1	-			
20	40	1	-	±	-	0	-	±	-	1	-	±	-	-			

### LKT: Gruppe 2

**Tabelle 26:** Mittelwert und Standardabweichung von LKT der Gruppe 2

Parameter			Laktatkonzentration [mmol/l]											
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p			
1	2	8	1,7	± 3,1	1	-	± -	7	1,9	± 3,3				
2	4	8	3,2	± 3,8	2	5,9	± 7,9	6	2,3	± 2,0	p=0,28			
3	6	9	2,8	± 2,6	2	2,9	± 3,6	7	2,8	± 2,6	p=0,97			
4	8	6	1,3	± 1,5	1	-	± -	5	1,4	± 1,7	-			
5	10	8	2,5	± 2,8	1	-	± -	7	2,9	± 2,8	-			
6	12	6	2,8	± 2,3	0	-	± -	6	2,8	± 2,3	-			
7	14	8	1,8	± 1,8	1	-	± -	7	2,0	± 1,8	-			
8	16	7	2,5	± 3,5	1	-	± -	6	2,9	± 3,7	-			
9	18	8	1,1	± 1,2	1	-	± -	7	1,2	± 1,2	-			
10	20	7	2,4	± 2,6	1	-	± -	6	2,7	± 2,7	-			
11	22	6	2,1	± 2,2	0	-	± -	6	2,1	± 2,2	-			
12	24	5	1,2	± 0,8	0	-	± -	5	1,2	± 0,8	-			
13	26	6	2,6	± 3,0	1	-	± -	5	1,4	± 0,8	-			
14	28	5	1,7	± 0,8	0	-	± -	5	1,7	± 0,8	-			
15	30	5	3,6	± 5,5	1	-	± -	4	1,2	± 0,6	-			
16	32	4	2,3	± 2,6	1	-	± -	3	1,0	± 0,4	-			

## Ergebnisse

Parameter		Laktatkonzentration [mmol/l]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
17	34	4	1,5	± 1,1	1	-	± -	3	1,0	± 0,3	-
18	36	2	2,4	± 2,5	1	-	± -	1	-	± -	-
19	38	2	3,3	± 3,6	1	-	± -	1	-	± -	-
20	40	1	-	± -	0	-	± -	1	-	± -	-

### LKT: Gruppe 3

**Tabelle 27:** Mittelwert und Standardabweichung von LKT der Gruppe 3

Parameter		Laktatkonzentration [mmol/l]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	5	1,2	± 1,0	3	0,6	± 0,3	2	2,2	± 1,0	p=0,07
2	4	7	1,1	± 0,8	5	0,7	± 0,4	2	2,1	± 0,9	p<0,05
3	6	6	0,7	± 0,4	5	0,6	± 0,5	1	-	± -	-
4	8	6	1,1	± 0,9	4	0,7	± 0,4	2	1,9	± 1,4	p=0,17
5	10	6	1,2	± 1,3	5	0,7	± 0,6	1	-	± -	-
6	12	4	1,7	± 2,3	2	0,4	± 0,2	2	3,1	± 3,0	p=0,34
7	14	7	1,1	± 1,1	5	0,7	± 0,5	2	2,1	± 1,9	p=0,13
8	16	6	1,4	± 2,6	5	0,3	± 0,3	1	-	± -	-
9	18	5	1,3	± 1,7	4	0,6	± 0,3	1	-	± -	-
10	20	6	1,3	± 1,2	5	1,0	± 1,1	1	-	± -	-
11	22	6	1,4	± 0,9	5	1,3	± 1,0	1	-	± -	-
12	24	6	0,7	± 0,2	5	0,7	± 0,2	1	-	± -	-
13	26	7	1,6	± 1,8	5	0,8	± 0,7	2	3,8	± 2,0	p<0,05
14	28	7	1,00	± 0,70	5	0,60	± 0,20	2	2,00	± 0,04	p<0,01
15	30	6	1,0	± 0,7	5	0,8	± 0,4	1	-	± -	-
16	32	5	1,0	± 0,7	4	0,7	± 0,3	1	-	± -	-
17	34	7	1,1	± 0,7	5	0,8	± 0,4	2	2,0	± 0,3	p<0,05
18	36	6	0,8	± 0,4	5	0,7	± 0,4	1	-	± -	-
19	38	6	1,0	± 1,0	5	0,7	± 0,5	1	-	± -	-
20	40	5	4,5	± 5,9	5	4,5	± 5,9	0	-	± -	-

### LKT: Gruppe 4

**Tabelle 28:** Mittelwert und Standardabweichung von LKT der Gruppe 4

Parameter		Laktatkonzentration [mmol/l]									
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p
1	2	9	2,6	± 3,6	5	2,8	± 4,7	4	2,3	± 2,1	p=0,86
2	4	9	5,0	± 8,5	5	7,8	± 11,0	4	1,5	± 1,6	p=0,3
3	6	9	3,4	± 4,1	6	4,2	± 4,7	3	1,9	± 2,3	p=0,45
4	8	8	3,4	± 3,9	5	4,0	± 4,9	3	2,4	± 1,6	p=0,62



## Ergebnisse

Parameter		Laktatkonzentration [mmol/l]										
Zeitpunkt	Stunden postop.	N	Mittelwert gesamt	Standard- Abweichung	N	Vaso- spasmus	Standard- Abweichung	N	Kein Vasosp.	Standard- Abweichung	p	
5	10	7	1,7	± 1,3	4	1,4	± 1,2	3	2,3	± 1,6	p=0,61	
6	12	9	2,6	± 3,1	6	3,1	± 3,6	3	1,5	± 1,7	p=0,5	
7	14	9	2,1	± 1,9	5	2,6	± 2,4	4	1,5	± 1,2	p=0,42	
8	16	8	3,0	± 3,1	5	3,2	± 3,6	3	2,6	± 2,6	p=0,84	
9	18	6	2,1	± 2,1	4	2,4	± 2,5	2	1,4	± 0,9	p=0,61	
10	20	7	3,2	± 3,3	4	4,7	± 3,6	3	1,1	± 1,0	p=0,15	
11	22	5	2,8	± 2,4	3	3,8	± 2,8	2	1,4	± 0,7	p=0,35	
12	24	4	3,8	± 3,9	3	4,9	± 3,8	1	-	± -	-	
13	26	4	3,7	± 3,8	3	4,3	± 4,4	1	-	± -	-	
14	28	5	3,8	± 2,4	4	4,3	± 2,5	1	-	± -	-	
15	30	4	3,1	± 2,1	3	3,6	± 2,4	1	-	± -	-	
16	32	3	4,6	± 2,1	3	4,6	± 2,1	0	-	± -	-	
17	34	4	3,0	± 2,8	4	3,0	± 2,8	0	-	± -	-	
18	36	3	3,4	± 1,9	3	3,4	± 1,9	0	-	± -	-	
19	38	3	3,7	± 2,0	3	3,7	± 2,0	0	-	± -	-	
20	40	3	3,3	± 1,7	3	3,3	± 1,7	0	-	± -	-	

## 4 Diskussion

Der cerebrale Vasospasmus ist eine der gefürchtetsten Komplikationen nach einer Subarachnoidalblutung. Schon lange wird in diesem Gebiet nach auslösenden oder den Vasospasmus begünstigenden Faktoren geforscht, eine multifaktorielle Pathogenese gilt jedoch allgemein als gesichert. Nach dem Blutungsereignis herrscht ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatierenden Substanzen und Vasokonstriktoren vor, ausgelöst durch eine Verminderung von Vasodilatoren und eine vermehrte Produktion von Vasokonstriktoren. Studien haben belegt, dass der Kontakt von Blut und Blutabbauprodukten nach einer Blutung durch ein rupturiertes Aneurysma sowohl einen morphologischen Umbau als auch eine Dysfunktion der Vasomotorik der Hirngefäße bewirken [Osaka, 1977; Weir, 1987]. Außerdem wird eine Unfähigkeit zur autoregulatorischen Antwort an kleinen cerebralen Widerstandsgefäßen nach einer SAB ebenfalls von einigen Autoren dokumentiert [Afshar et al., 1995; Kim et al., 1988].

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten mit einer Subarachnoidalblutung der Gruppe mit Vasospasmus zugeordnet, wenn bei ihnen sowohl ein verzögertes neurologisches Defizit als auch eine kritische Erhöhung der Flußgeschwindigkeiten in der transkraniellen Dopplersonographie (TCDS) vorlagen. Der cerebrale Mikrodialysekatheter wurde in den jeweiligen Bereich des Cortex platziert, der durch das das Aneurysma tragende Gefäß perfundiert wurde. Durch die Messung sowohl der intracerebralen NO-Metaboliten-Konzentration, als auch der Glutamat-, Pyruvat-, Glycerin-, Laktat- sowie der Glucose-Konzentration über den Zeitverlauf im Mikrodialysat sollte untersucht werden, ob signifikante Unterschiede in der Entwicklung der Konzentrationsverläufe zwischen Patienten mit und ohne Vasospasmus vorliegen.

Die Berücksichtigung der Einteilung der Patienten in 4 Untergruppen, abhängig vom ersten postoperativen Meßzeitpunkt nach Blutungsbeginn, erlaubte eine genaue Aussage über die zeitliche Entwicklung der cerebralen Metaboliten-Konzentration. Die Zahl der Patienten wurde hierdurch reduziert. Bei den gemessenen NO-Metaboliten-Konzentrationen zeichnete sich ein ausgeprägter Unterschied zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne Vasospasmus lediglich in Gruppe 2, also bei Patienten 12-24 Stunden von Blutungsbeginn bis

## Diskussion

zur OP, ab. Eine Erhöhung der NO-Metaboliten bei vasospastischen Patienten lag an Messzeitpunkt 6 und Messzeitpunkt 7 vor, also 36 bis 42 Stunden postoperativ. Insgesamt konnte zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne Vasospasmus kein längeranhaltender, sich in allen Gruppen manifestierender signifikanter Unterschied in der Entwicklung der cerebralen Nitrat/Nitrit-Konzentration aufgezeigt werden.

Die Meßergebnisse des Metaboliten Glutamat zeigten insgesamt keinen signifikanten Unterschied der Konzentrationsverläufe zwischen Patienten mit und Patienten ohne Vasospasmus in den verschiedenen Untergruppen.

Die Pyruvat-Konzentration im cerebralen Mikrodialysat lag für Patienten, die 24-48 Stunden nach Blutungseintritt operiert wurden, zu den Zeitpunkten 16, 17, und 18, also 96 bis 108 Stunden postoperativ, signifikant niedriger bei denen, die unter einem Vasospasmus litten als bei denen, die diesbezüglich keine Komplikationen aufwiesen.

Bei den Meßergebnissen des Metaboliten Glycerin im Mikrodialysat fiel ebenfalls, wie bei den Meßergebnissen von Pyruvat, in der Gruppe 3 bei Patienten mit Vasospasmus eine signifikante Erniedrigung zum Zeitpunkt 8, also 48 Stunden postoperativ, auf. Hier konnten ebenfalls keine, sich über einen längeren Zeitraum manifestierenden signifikanten Unterschiede in der Entwicklung der Konzentrationsverläufe zwischen Patienten mit und Patienten ohne Vasospasmus aufgezeigt werden.

Die intracerebrale Glucose-Konzentration zeigte in der Patientengruppe, in der 12-24 Stunden zwischen Blutungsbeginn und Operation lag, 36 Stunden postoperativ eine signifikante Erniedrigung der Glucosekonzentration, in Gruppe 4 wurde 30 Stunden postoperativ eine signifikante Erniedrigung bei den vasospastischen Patienten dokumentiert.

Die Korrelation von NO und Glutamat ergab einen signifikanten bis zuweilen hochsignifikanten umgekehrt proportionalen Zusammenhang ab Zeitpunkt 5, also 30 h postoperativ. Zwischen NO und Pyruvat konnte in der Hälfte der Meßzeitpunkte ein direkt proportionaler Zusammenhang festgestellt werden. Die NO- und die Glycerinwerte miteinander korreliert zeigte für NO-Metaboliten ab Zeitpunkt 8 einen signifikant direkt proportionalen Zusammenhang. Auch zwischen NO- und Glucose-Konzentration konnte bei

fast sämtlichen Messwerten zumeist ein hochsignifikant direkt proportionaler Zusammenhang festgestellt werden.

Als ursächlich für den cerebralen Vasospasmus wird ein Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktoren und Vasodilatoren angesehen, bedingt durch einen Mangel an gefäßerweiternden Substanzen und eine Überproduktion von Vasokonstriktoren. Gleichzeitig kommt es nach dem Blutungsereignis zu pathologischen Gefäßwandveränderungen, resultierend in einer endothelialen Dysregulation [Okada et al., 1990].

Der basale Gefäßtonus wird durch NO reguliert; wegen seiner Kurzlebigkeit ist eine kontinuierliche Freisetzung von NO aus dem Gefäßendothel zu einer Aufrechterhaltung des cerebralen Gefäßtonus und der cerebralen Vasodilatation notwendig [Furchgott und Zawadzki, 1980; Faraci und Heistad, 1990; Faraci, 1991; Palmer et al., 1987; Thompson et al., 1996].

Die ubiquitär vorkommende Verbindung NO hat die verschiedensten Aufgaben; hier wird versucht, die 3 Grundreaktionsarten hervorzuheben. Zum einen kommt es zu der Aktivierung von Guanylatzyklase durch NO, welche eine Signalübertragung darstellt, zum anderen zu der Zerstörung von NO durch Reaktion mit Oxyhämoglobin sowie außerdem durch Umwandlung von NO in Peroxynitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) nach einer Reaktion mit freien Radikalen [Moncada et al., 1991; Macdonald und Weir, 1991].

L-Arginin wird mittels des Enzyms NO-Synthase (NOS) in NO und L-Citrullin konvertiert. Im Hirngewebe liegen 3 verschiedene Isoformen dieses Enzyms vor. Der Einfluß der unterschiedlichen Isoformen der NO-Synthase auf die NO-Produktion ist bis heute Gegenstand vieler experimenteller Studien. Die endotheliale Form der NO-Synthase (eNOS) produziert NO direkt am Wirkort [Toda et al., 1993], im Endothel der Gefäßwand. Neben der endothelialen Form der NO-Synthase existieren die induzierbare Isoform (iNOS) und die neuronale Form (nNOS), welche jedoch unter physiologischen Gegebenheiten kaum exprimiert werden [Escott et al., 1998; Kwan et al., 1997; Widenka et al., 1999]. NO kann folglich nicht nur im Gefäßendothel, sondern auch in Neuronen und Glia produziert werden.

Unter physiologischen Bedingungen produziert die endotheliale NO-Synthase (eNOS) NO [Moncada et al., 1991]. Die eNOS setzt nach Besetzung von Zellrezeptoren NO in einer

hohen Geschwindigkeit frei. Es wird angenommen, daß die basale Freisetzung von NO kontinuierlich erfolgt, da die biologische Halbwertszeit von NO, abhängig von der Konzentration sowie von dem Kontakt und der Reaktion mit anderen Molekülen, im Durchschnitt 1 Sekunde beträgt [Beckman und Koppenol, 1996]. NO diffundiert zu den glatten Muskelzellen der Gefäßwände. Dort bewirkt es durch seine Affinität die Bindung an eine Häm-Gruppe der Zellmembran und veranlasst die Aktivierung der zyklischen Guanylatzyklase, welche Guanosintriphosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) umwandelt [Craven und DeRubertis, 1978]. Die Bildung und somit die erhöhte intrazelluläre Konzentration von cGMP führt durch einen unbekannten Mechanismus zu einer Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur [Moncada et al., 1991]. NO unterstützt ebenfalls den relaxierenden Effekt von vielen anderen gefäßerweiternden Substanzen, wie Substanz P, Argininvasopressin, Adenosintriphosphat und Adenosinbiphosphat [Toda et al., 1993].

Da es eine starke Affinität zu Hämgruppen besitzt, bindet NO nach dem Blutungsereignis an Hämoglobin und Oxyhämoglobin [Craven und DeRubertis, 1978; Hongo et al., 1988 a, 1988 b; Macdonald und Weir, 1991]. Daraus resultiert ein primärer Verlust und Verbrauch von NO in der Hirngefäßwand [Pluta et al., 1997]. Das vermehrt vorhandene Oxyhämoglobin fängt NO ab und senkt damit die lokale NO-Konzentration. Dadurch wird die Aktivierung der zyklischen Guanylatzyklase indirekt inhibiert [Kasuya et al., 1995; Thompson et al., 1996]. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wird der primäre Verlust von NO an sich als der wesentliche Faktor in der Pathogenese des cerebralen Vasospasmus postuliert [Hongo et al., 1988 a, 1988 b; Kim et al., 1988]. In *In vitro*-Studien wurde jedoch gezeigt, daß nach einer SAB die Fähigkeit zur NO-Produktion und NO-Abgabe aus den Zellen in der Gefäßwand nicht verloren geht [Kajita et al., 1994; Kim et al., 1988]. Die hier vorliegende Studie unterstützt diese Ergebnisse, denn es konnten in allen Patientengruppen keine anhaltenden Unterschiede im Verlauf der cerebralen Nitrit-/Nitrat-Konzentration zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne Vasospasmus gezeigt werden, wobei eine direkte Vergleichbarkeit zwischen den *in vitro*-Ergebnissen und den vorliegenden *in vivo*-Ergebnissen nicht gegeben ist. Schon eine geringere Abgabe von NO aus den Zellen oder eine verminderte Reaktionsfähigkeit der Gefäße nach einer SAB könnten die Dysfunktion des NO-gesteuerten Gefäßmechanismus verstärken [Kajita et al., 1994; Kim et al., 1989]. Ursächlich für das Fehlen definitiver Resultate könnten die Nichtvergleichbarkeit unterschiedlicher Spezies von verschiedenen tierexperimentellen Studien sowie segmentale Unterschiede des

Gefäßbaumes in den einzelnen Untersuchungen sein [Afshar et al., 1995; Bari et al., 1996; Faraci, 1991, 1993].

Die quantitative Analyse der lokalen NO-Produktion *in vivo*, bedingt durch die extreme Kurzlebigkeit des Moleküls, seine schnelle Metabolisierung sowie seine kurze Halbwertszeit gestaltet sich im klinischen Bereich als schwierig [Beckman und Koppenol, 1996]. Die schnelle Metabolisierung von NO ist gegeben durch seine rapide Reagibilität mit Sauerstoff. Das Hauptprodukt aus NO in einfacher Pufferlösung ist Nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ). Mit Sauerstoff in wässriger Lösung reagiert NO hauptsächlich zu Nitrit, jedoch kaum oder nur äußerst gering zu Nitrat. Unter Anwesenheit von Oxyhämoglobin reagieren NO sowie Nitrit vollständig zu Nitrat, bei Methämoglobin trifft dies jedoch nicht zu [Ignarro et al., 1993]. Bei Vorliegen von Serumalbumin oder anderen Proteinen steigt die Halbwertszeit von NO, da Nitrit eher direkt mit dem Protein als mit einem weiteren NO-Molekül reagiert. Die Halbwertszeit von NO ist abhängig von der Anwesenheit und Reagibilität von weiteren Molekülen, somit besitzt es keinen konstanten Wert. Je verdünnter und physiologischer die Lösung ist, in der sich NO befindet, desto länger wird seine Halbwertszeit [Beckman und Koppenol, 1996]. Die direkte NO-Messung ist mit erheblichem technischen Aufwand möglich und ihre Anwendbarkeit ist derzeit bei der *in vivo*-Bestimmung im klinischen Bereich extrem eingeschränkt. Deshalb erfolgte in der vorliegenden Studie die NO-Bestimmung indirekt durch die Messung der Gesamtkonzentration an Nitrit/Nitrat mittels Griess-Reaktion, welche bereits vielfach in Studien angewendet wurde [Green et al., 1982; Shibata et al., 1996]. Hierbei muss die Spezifität der Griess-Reaktion berücksichtigt werden, da die Griess-Reagentien mit Nitrosothiolen und Nitrosoaminen reagieren können und dadurch falsch-positive hohe Nitrit/Nitrat-Werte entstehen könnten.

Um NO-Metaboliten-Konzentrationswerte einordnen und bewerten zu können, erfolgten in einer Studie die Bestimmungen der Nitrit-/Nitrat-Konzentrationen mittels Chromatographie aus Liquor von gesunden Probanden [Zecca et al., 1998]. Hierbei lagen die Nitrit-Mittelwerte bei 14 gesunden Probanden bei  $10,41 \pm 0,47$  ng/ml, die Nitrat-Mittelwerte bei  $2,92 \pm 0,37$  ng/ml, ohne Korrelation zum Lebensalter der Probanden. Es zeigt sich, dass Nitrit als Abbauprodukt von NO in einem wesentlich höherem Anteil als Nitrat vorliegt und somit den Hauptanteil der gemessenen Metaboliten bestreitet, wobei auch hier bezüglich der Vergleichbarkeit die jeweilige Methodik der unterschiedlichen Studien berücksichtigt werden

mus. Die NO-Metaboliten-Mittelwerte zeigen in der vorliegenden Studie starke Schwankungen und liegen in einigen Fällen deutlich unter den gemessenen Nitrit-Werten der gesunden Probanden. Dies kann an der nur bedingten Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Messmethodik und unterschiedlichen biologischen Materials (cerebrales Mikrodialysat versus Liquor cerebrospinalis) einerseits liegen, andererseits gibt es in der Studie der gesunden Probanden keine Vergleichs- oder Kontrollgruppe außerhalb der gemessenen Gruppe.

Durch den plötzlich verminderten lokalen NO-Gehalt nach einer SAB getriggert, beginnt, bedingt durch eine immunologische Reaktion, eine reaktive Überproduktion der induzierbaren (iNOS) als auch der neuronalen Form der NO-Synthase (nNOS) [Medele et al., 1996; Widenka et al., 1999]. Die iNOS induziert kontinuierlich eine *de novo* Proteinsynthese, da sie keinen posttranskriptionellen Regulationsmechanismen unterliegt, und produziert deshalb NO bis zur Substratschöpfung von L-Arginin [Suzuki et al., 1994]. Viele Zellarten wie glatte Gefäßmuskulatur, Mikroglia, Astrozyten und Fibroblasten sind in der Lage, iNOS zu exprimieren [Suzuki et al., 1994].

Daraus kann eine lang anhaltende Überproduktion an NO resultieren, welche durch physiologische Schutzmechanismen nicht mehr gesenkt werden kann. Das freie Radikal NO, das in hohen Konzentrationen intrazellulär sowie interzellulär als Noxe wirken kann, reagiert mit Superoxid zum toxischen Metaboliten Peroxynitrit (ONOO<sup>-</sup>), welches zu einer Zellerstörung führt [Beckman und Koppenol, 1996]. Der vermehrten Bildung von Peroxynitrit und anderen Oxidantien wird auf zellbiologischer Ebene ein Hindernis entgegengesetzt: Superoxiddismutase (SOD), ein Enzym, das die Gewebskonzentration von Superoxid durch Abfangen auf einem sehr geringen Niveau hält. Superoxid wird im physiologischen Zellmetabolismus in nur geringen Mengen produziert. NO ist das einzige Molekül, das in hoher Konzentration mit Superoxiddismutase um Superoxid konkurrieren kann [Beckman und Koppenol, 1996; Dobashi et al., 1997]. Weil NO extrem schnell durch sämtliche Membransysteme diffundiert, und schneller mit Superoxid zur Bildung von Peroxynitrit reagiert, kann das Enzym SOD weder in Membrandiffusionsgeschwindigkeit noch in Reaktionsgeschwindigkeit mit NO konkurrieren. Dadurch ist bei sehr hoher lokaler NO-Konzentration nicht mehr die physiologische Abwehr der Peroxynitritbildung durch Superoxiddismutase gewährleistet. Die mit Hilfe von NO vermehrt gebildeten Peroxynitritanionen führen zu einer Lipidperoxidation der Zellmembranen, greifen somit in

ihre Zellstruktur ein, deren Folge eine pathologische Morphologieänderung der Endothelzellen sowie der glatten Gefäßmuskulatur ist [Sasaki et al., 1985]. Diese Umwandlung der Zellwandstrukturen kann die Diffusion von NO aus der Produktionsstätte, den Endothelzellen, zum Wirkort, der glatten Gefäßmuskulatur, empfindlich stören und als Folge eine Dysregulation des basalen cerebralen Gefäßtonus bewirken [Medele et al., 1996]. In der vorliegenden Studie differierten die cerebralen NO-Metaboliten-Konzentrationen zwischen den Patientengruppen mit und ohne Vasospasmus nicht über einen längeren Zeitraum signifikant, woraus geschlossen werden kann, daß die Umwandlung der Zellwandstrukturen in den Endothelzellen durch eine Lipidperoxidation nicht als auslösender Faktor des Vasospasmus gesehen werden muß.

Es könnte sich deshalb nicht nur um eine duale Rolle von NO als Vasodilatator und als Neurotoxin während einer cerebralen Ischämie handeln, sondern NO könnte auch in der Pathogenese des Vasospasmus kontroverse Effekte bewirken. Eine Unterbrechung der Autoregulation des cerebralen Gefäßtonus könnte zum cerebralen Vasospasmus führen [Medele et al., 1996]. Einige Autoren berichten über eine geringere Gefäßantwort im Sinne einer Vasodilatation bei Gabe von NO und NO-Donatoren nach stattgehabter SAB [Afshar et al., 1995; Loch Macdonald et al., 1998; Shibata et al., 1996].

Als Mitverursacher des cerebralen Vasospasmus wird ebenfalls eine Entzündung der Gefäßwände gesehen. Die Einwanderung von Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und anderen Entzündungszellen in das Gefäßendothel wurde in menschlichen *post mortem* Studien nach SAB dokumentiert [Handa et al., 1991]. Diese Zellentzündung wird durch verschiedene Zytokine verursacht, die von inflammatorischen Zellen produziert und freigesetzt werden. Interleukin-Beta-1 ist eines der Zytokine, welche eine Produktion der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) sowohl in der glatten Gefäßmuskulatur als auch in Endothelzellen, Gliazellen und Makrophagen bewirken [Nathan, 1992]. Hämoglobin verstärkt ebenfalls die Interleukin-Beta-1 induzierte NO-Produktion [Suzuki et al., 1994]. Die Expression der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) spielt eine vermutlich entscheidende Rolle in der Pathogenese der chronischen Entzündung [Krzesz et al., 1999]. Das nach einer Expression der iNOS vermehrt gebildete NO kann in Kombination mit dem Superoxidanion und dem daraus resultierenden Produkt Peroxynitrit gewebsschädigend wirken [Beckman et al., 1990; Beckman und Koppenol, 1996]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie widerlegen dies nicht, vielmehr deuten sie darauf hin, daß diese Form der Gewebsschädigung in beiden



Patientengruppen in gleicher Stärke vorhanden sein kann, da in der Patientengruppe mit und der Patientengruppe ohne Vasospasmus die cerebrale NO-Metaboliten-Konzentration nicht signifikant unterschiedlich verläuft.

Die paradoxen physiologischen und pathophysiologischen Reaktionen von NO stellen den Kern der gegenwärtigen Kontroverse in der Beurteilung einer therapeutischen Behandlung mit Substanzen des NO-Systems dar. Der cerebrale Vasospasmus führt zu einer lokalen Ischämie, wobei das Hirngewebe einer starken Hypoxie unterliegt. Für die Entwicklung der NO-Konzentration unter hypoxischen Bedingungen gibt es unterschiedliche Studienergebnisse, die die duale Rolle von NO widerspiegeln. Einerseits bedarf die NO-Synthase für die Produktion von NO und L-Citrullin aus L-Arginin einer gewissen Sauerstoffkonzentration, so daß davon ausgegangen werden kann, daß die Funktion der NO-Synthase während der Ischämiephase ebenfalls vermindert ist. Außerdem liegt, durch die cerebrale Ischämie bedingt, weniger NO-Substrat, also L-Arginin, vor [Shibata et al., 1996]. Die gemessenen NO-Metaboliten-Konzentrationen können folglich bei Konzentrationsminderung einen Parameter für die stattgehabte Ischämie im Rahmen des Vasospasmus darstellen. Auf die hier vorliegende Studie übertragen, kann dieses Ergebnis bedeuten, dass trotz scheinbar nicht unterschiedlich verlaufender cerebraler Nitrit-/Nitrat-Konzentration zwischen den Patienten mit Vasospasmus und den Patienten ohne Vasospasmus trotzdem ein relativer Überschuss an NO in der vasospastischen Patientengruppe vorliegt, denn durch die beim Vasospasmus auftretende Ischämie kann konsekutiv weniger Substrat lokal vorliegen oder produziert werden. Andererseits wurde im tierexperimentellen Modell bei Ratten eine Stunde nach lokal eingetretener Ischämie eine vorübergehende Zunahme der Aktivität der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) dokumentiert, resultierend in einer Überproduktion von NO [Iadecola et al., 1994; Malinski et al., 1993]. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, daß nach einer lokalen Ischämie oder Entzündung NO durch die induzierbare NO-Synthase (iNOS) in Makrophagen, in aktivierter Mikroglia und in Leukozyten produziert wird [Forman et al., 1988; Fukuyama et al., 1998; Morris und Billiar, 1994]. NO-Synthase-Inhibitoren waren in der Lage, abhängig vom jeweiligen tierexperimentellen Modell, der Applikationsmethode und vom verwendeten spezifischen Wirkstoff, entweder fokale ischämische Läsionen zu vermindern, zu erhöhen oder konnten gar keinen Einfluß darauf nehmen [Escott et al., 1998; Miranda et al., 1996]. In einer tierexperimentellen Studie mit Mäusen, deren Genom selektiv defizient in endothelialer NO-Synthase (eNOS)-Expression war, entwickelten diese ein größeres Infarktareal als Mäuse

ohne diesen Gendefekt [Escott et al., 1998; Hino et al., 1996]. Mäuse hingegen mit einer Expressionsdefizienz in neuronaler NO-Synthase (nNOS) wiesen eine geringere Infarktarealgröße auf als Mäuse ohne Gendefekt [Escott et al., 1998]. Die vorliegende Studie berücksichtigt nicht die Expressionsfähigkeit für die verschiedenen Formen der NO-Synthase zwischen der Patientengruppe mit Vasospasmus und der Gruppe ohne Vasospasmus, sondern zeigt die absoluten Werte der angefallenen NO-Metaboliten-Konzentration, weshalb eine Defizienz in der Expression der eNOS bei Patienten mit Vasospasmus nicht ausgeschlossen werden kann. Folglich kann bei der Gruppe ohne Vasospasmus ebenso eine Defizienz in der Expression der nNOS vorliegen.

Während der Ischämiephase verursacht NO gegensätzliche Effekte, abhängig von der Produktionsstätte und dem Produktionszeitpunkt. NO, produziert von der endothelialen NO-Synthase (eNOS), gilt als starker Vasodilatator und könnte daher den postischämischen Blutfluß in der frühen Phase bessern. Andererseits kann NO selbst in der Ischämiephase, durch endotheliale NO-Synthase (eNOS) nach Stimulation durch Glutamat oder durch induzierbare NO-Synthase (iNOS) produziert, eine ischämische Läsion durch Förderung einer oxidativen Schädigung im Rahmen der Peroxynitritbildung und Energieverluste produzieren [Iadecola et al., 1997]. Im tierexperimentellen Modell einer Subarachnoidalblutung am Affen zeigte sich eine Woche nach dem Blutungsereignis eine geringere Konzentration an endothelialer NO-Synthase-mRNA in den Hirnarterien und eine erhöhte Konzentration an induzierbarer NO-Synthase (iNOS) im Hirngewebe. Dies kann als Kompensationsmechanismus des Gehirns gegen die eintretende Ischämie bei cerebralem Vasospasmus gesehen werden [Hino et al., 1996].

Ein starker Zusammenhang scheint zwischen cerebraler Ischämie mit schlechtem Outcome nach SAB und gestörter Substraterhältlichkeit, in bezug auf NO, zu bestehen [Khaldi et al., 2001]. Durch konstante Messungen des cerebralen Sauerstoffpartialdruckes mit gleichzeitigem Monitoring der cerebralen NO-Metaboliten mittels Mikrodialyse konnte gezeigt werden, dass bei vermehrter Perfusion, also erhöhtem Sauerstoffpartialdruck, vermehrt NO-Metaboliten anfielen. Je stärker ausgeprägt die Ischämie, desto weniger NO-Metaboliten konnten intracerebral mit Mikrodialyse gemessen werden [Khaldi et al., 2001]. Da in der vorliegenden Studie die NO-Metabolitenwerte bei Patienten mit Vasospasmus punktuell in derjenigen Patientengruppe, die 12 bis 24 Stunden nach Blutungsereignis operiert wurden, 36 bis 42 Stunden postoperativ gegenüber den NO-Werten von Patienten ohne

Vasospasmus erhöht war, konnte hierin keine Bestätigung eines längeranhaltenden bedeutenden Zusammenhanges zwischen dem Ausprägungsgrad der Ischämie und der Höhe der NO-Metaboliten-Konzentration gefunden werden. Die Korrelationsanalyse der vorliegenden Ergebnisse ergab jedoch einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen NO und Pyruvat, NO und Glycerin sowie NO und Glucose und außerdem einen indirekt proportionalen Zusammenhang zwischen NO und Glutamat, was einen Anhalt dafür geben kann, daß unabhängig von der Perfusionsstärke ein Zusammenhang zwischen der Konzentrationshöhe zwischen den einzelnen Metaboliten besteht. Eine weitere Studie stellte eine erhöhte Produktion von NO-Metaboliten nach einer SAB im Vergleich zur Normalpopulation im Liquor cerebrospinalis fest. Die Patienten mit Vasospasmus hingegen wiesen im Zeitfenster der Entwicklung des Vasospasmus signifikant niedrigere NO-Metabolitenwerte auf als Patienten ohne Vasospasmus [Suzuki et al., 1999]. Diese Beobachtungen lassen den Rückschluß zu, dass im Rahmen einer SAB zwar eine erhöhte NO-Produktion stattfindet, diese aber möglicherweise nicht den Vasospasmus selbst verursacht [Suzuki et al., 1999]. Eine weitere Studie stützt die These, dass nach einer SAB die NO-Metaboliten-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis im Vergleich zur Kontrollgruppe generell erhöht sind. Je schwerer der klinische Ausprägungsgrad der SAB, desto höher stiegen die NO-Metaboliten-Konzentrationen an. Hierbei konnte jedoch keine Korrelation gefunden werden zwischen der lokalen NO-Metaboliten-Konzentration und den gemessenen TCDS-Werten, welche den cerebralen Vasospasmus demonstrieren [Ng et al., 2001]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie werden dadurch unterstützt, auch hier konnte keine Korrelation zwischen vasospastischen Patienten, definiert durch erhöhte Flussgeschwindigkeiten in der TCDS und das verzögerte neurologische Defizit, und der Höhe der lokalen NO-Metaboliten-Konzentration gefunden werden.

Bei Untersuchungen der NO-Metaboliten im Liquor cerebrospinalis durch Bestimmung des Nitrit/Nitrat-Anteils an Patienten mit und ohne Vasospasmus nach einer SAB konnten bei vasospastischen Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Vasospasmus signifikant erhöhte NO-Metaboliten-Konzentrationen gezeigt werden [Woszczyk et al., 2003]. Diese Ergebnisse weisen wiederum darauf hin, dass die NO-Bildung und -Konzentration einen wichtigen Anteil an der Pathogenese des cerebralen Vasospasmus einnimmt. In der vorliegenden Studie konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Bei gleicher Bestimmung der NO-Metaboliten durch die Messmethodik der Griess-Reaktion handelt es sich jedoch um ein anderes Substrat, nämlich interstitielle Hirnflüssigkeit. Auch bei Patienten nach schwerem

Schädel-Hirn-Trauma konnten in den ersten 72 Stunden nach Eintritt des schädigenden Ereignisses im Liquor cerebrospinalis sowohl erhöhte NO-Metaboliten-Konzentrationen als auch erhöhte Interleukin-8-Konzentrationen festgestellt werden. Hierbei wurde postuliert, dass eine Entzündung als Hauptursache für die überhöhte NO-Metaboliten-Konzentration bei diesen Patienten zu diskutieren ist [Uzan et al., 2001]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben keinen direkten Hinweis darauf, daß NO nach einer SAB den Vasospasmus durch eine vermehrte lokale Produktion verursacht, da insgesamt zwischen den Patientengruppen mit Vasospasmus und den Patientengruppen ohne Vasospasmus keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten. Auch hier ist jedoch eine direkte Vergleichbarkeit der Resultate aufgrund der unterschiedlichen Probengewinnung (Liquor cerebrospinalis versus interstitielle Hirnflüssigkeit des Mikrodialysates) nicht unmittelbar gegeben. Es konnte gezeigt werden, dass eine lokal erhöhte intrathekale NO-Metaboliten-Produktion nach Schädel-Hirn-Trauma nicht mit anderen NO-Metaboliten-Konzentrationen aus Serum oder Urin verglichen werden kann, da keine signifikante Korrelation zwischen den erhobenen Substanzwerten besteht [Rejda et al., 2003]. Diese Studie unterstreicht die Schwierigkeit der Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien mit unterschiedlichem Untersuchungsmaterial. Die Meßmethodik unserer Studie maß die Konzentrationen im Hirngewebe selbst, nicht direkt an der Gefäßwand des betroffenen Gefäßareals, was in der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen ist.

Im tierexperimentellen Modell an Ratten mit kortikalen ischämischen Läsionen kam es zeitlich sofort nach der gesetzten Läsion zu einer signifikanten Erhöhung der lokalen NO-Metaboliten-Konzentration im cerebralen Mikrodialysat, die NO-Metabolitenwerte stabilisierten sich jedoch im Verlauf der folgenden Stunden auf ein physiologisches Niveau [Cherian et al., 2000]. Dieses Modell, obwohl tierexperimenteller Natur, ist in der Meßmethodik mittels cerebraler Mikrodialyse vergleichbar mit der Meßmethode der vorliegenden Studie, in der es ebenfalls nur zu einer vorübergehenden Erhöhung der NO-Metabolitenwerte bei vasospastischen Patienten der Gruppe 2 kam, und darauffolgend keine weiteren Erhöhungen der NO-Werte zu eruieren waren.

Da insgesamt in der vorliegenden Studie kein längeranhaltender, sich durch die verschiedenen Patientenuntergruppen manifestierender signifikanter Unterschied in der Entwicklung der cerebralen NO-Metaboliten-Konzentration zwischen Patienten mit und Patienten ohne Vasospasmus festgestellt werden konnte, bildet dies einen Hinweis darauf, daß eine vermehrte

lokale NO-Produktion und dadurch verstärkte Peroxynitritbildung nicht als hauptauslösendes Agens für die Pathogenese des cerebralen Vasospasmus gesehen werden muß. Die NO-Produktion nach einer SAB vermag sich zwar nach einer SAB zu erhöhen, muß aber nicht zwingend den Vasospasmus provozieren [Suzuki et al., 1999]. NO wird in gleichem Maße in derjenigen Patientengruppe produziert, die im Krankheitsverlauf keinen Vasospasmus entwickelt. Das Ausmaß der Ischämie nach einer SAB könnte in beiden Patientengruppen, also den Patienten mit und den Patienten ohne Entwicklung eines Vasospasmus, einen begrenzenden Faktor für die NO-Substraterhältlichkeit und -meßbarkeit darstellen [Khaldi et al., 2001]. Um NO und L-Citrullin aus L-Arginin synthetisieren zu können, benötigt die NO-Synthase genügend Sauerstoff. Eine verminderte Funktion der NO-Synthase während der Ischämiephase kann existieren [Shibata et al., 1996]. Weitere Untersuchungen zur quantitativen Erhebung der Expression der 3 Isoformen der NO-Synthase, also vergleichende Messungen des lokalen Gehaltes an mRNA dieser Enzyme *in vivo* zwischen der Patientengruppe mit Vasospasmus und der Patientengruppe ohne Vasospasmus können angeschlossen werden.

Erhöhte Laktat- und verminderte Pyruvat-Konzentrationen gelten als sensible Indikatoren für metabolische Störungen des Gehirns, reflektieren jedoch nur einen Aspekt des Metabolismus, nämlich das Ausmaß des anaeroben Stoffwechsels [Persson und Hillered, 1992]. Laktat ist ein Indikator für anaerobe Glykolyse. Die Laktatkonzentrationshöhe des Mikrodialysates spiegelt direkt den Gesamtschweregrad der Erkrankung wider [Persson et al., 1996]. Die Konzentration an Pyruvat im cerebralen Mikrodialysat lag bei Patienten, deren Operationszeitpunkt 24-48 Stunden nach Blutungseintritt lag, in der Gruppe mit Vasospasmus signifikant niedriger im Zeitraum 96 bis 108 Stunden postoperativ, diese Ergebnisse könnten somit die beginnende Ischämie im Rahmen des Vasospasmus reflektieren.

Ischämie und Hypoxie verursachen eine Erniedrigung der cerebralen Glucosekonzentration [Langemann et al., 1995]. Die gemessenen Glucosekonzentrationswerte zeigten bei Gruppe 2 36 Stunden postoperativ eine signifikante Erniedrigung der Glucosekonzentration. In Gruppe 4 konnte 30 Stunden postoperativ eine signifikante Erniedrigung bei den vasospastischen Patienten dokumentiert werden, die eine Verminderung der Energiezufuhr bzw. einen erhöhten Substratverbrauch zu diesem Zeitpunkt vor klinischem Eintritt des Vasospasmus nahelegt.

Ebenfalls als von hoher Wichtigkeit als Ischämieindikator und für neuronale Zerstörung gilt der exzitatorische Aminosäureneurotransmitter Glutamat. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, daß die extrazelluläre cerebrale Glutamat-Konzentration während Ischämiephasen stark erhöht ist [Benveniste et al., 1984; Hillered et al., 1990]. Bei Patienten nach SAB zeigten Erhöhungen der extrazellulären Glutamatkonzentration eine positive Korrelation zu einer Verschlechterung des klinischen Status [Nilsson et al., 1996]. Eine cerebrale Ischämie verursacht eine Verschiebung des intrazellulär in Neuronen und Astrozyten vorhandenen Glutamats in den extrazellulären Raum [Torp et al., 1991; Swanson et al., 1994]. Dieser Effekt wird provoziert durch einen Energieverlust mit konsekutivem Zellödem. Extrazellulär in erhöhten Konzentrationen vorhandenes Glutamat scheint Verursacher eines den Zelltod bewirkenden oxidativen Stresses nach einer prolongierten cerebralen Ischämie zu sein [Choi, 1996; Yang et al., 1996]. Ein erhöhter Glutamatspiegel im cerebralen Mikrodialysat von Patienten mit einer Subarachnoidalblutung sowie im tierexperimentellen Versuch mit Ratten zeigt eine hohe Korrelation mit klinischer Verschlechterung und ischämiebedingtem neuronalen Untergang [Benveniste et al., 1984; Mendelowitsch et al., 1998; Nilsson et al., 1996; Säveland et al., 1996]. In der vorliegenden Studie zeigten die Glutamatkonzentrationswerte jedoch keinen signifikanten Unterschied der Konzentrationsverläufe zwischen Patienten mit und ohne Vasospasmus.

Glycerin ist eines der Endprodukte des Membranphospholipidabbausystems. Eine Erhöhung der cerebralen Glycerinkonzentration spiegelt eine Zellmembranstörung mit Verlust der Barriere- sowie Transportfunktion und daraus resultierende Ödemformation und Autolyse wider [Siesjö und Katsura, 1992]. Die Ursache der Membranzerstörung kann in Energieverlusten, Calciumverlusten sowie durch freie Radikalemechanismen begründet sein [Siesjö und Katsura, 1992]. Bei einzelnen Patienten nach SAB konnte zeitgleich mit einer sekundären neurologischen Verschlechterung eine Erhöhung der cerebralen Glycerinkonzentration nachgewiesen werden [Hillered et al., 1998]. Keine signifikanten Unterschiede im Konzentrationsverlauf wies Glycerin im Mikrodialysat bei unserem Patientenkollektiv auf, genauso wie Glutamat, wie Glycerin ebenfalls Indikator für eine stattgehabte neuronale Zellzerstörung.

Zwischen NO und Pyruvat, NO und Glucose sowie NO und Glycerin zeichnete sich ein direkt proportionaler Zusammenhang ab. Zwischen NO und Glutamat konnte ebenfalls ein umgekehrt proportionaler Zusammenhang festgestellt werden. Eine zeitgleiche Erhebung

## Diskussion

dieser Metaboliten zeigt die tendentielle lokale Entwicklung des cerebralen Metabolismus des jeweiligen geschädigten Hirnareals zu einem bestimmten Zeitabschnitt. Insgesamt können unter Berücksichtigung des aktuellen Entwicklungsstandes derzeit keine sicheren prognostischen Aussagen über die weitere klinische Entwicklung des Patienten bezüglich Ausbildung des cerebralen Vasospasmus getroffen werden.

### 5 Zusammenfassung

Der cerebrale Vasospasmus stellt eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität nach einer Subarachnoidalblutung (SAB) dar. Es ist unklar, ob der Vasospasmus hauptsächlich durch eine Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur, eine proliferative Vaskulopathie oder durch andere Gefäßwandveränderungen wie eine Gefäßfibrosierung verursacht wird. NO gilt als wesentlich beteiligter Faktor an der Pathogenese des Vasospasmus, jedoch wird seine Rolle kontrovers diskutiert.

Diese Studie sollte darüber Aufschluß geben, ob sich Unterschiede in der Entwicklung der NO-Konzentration im cerebralen Mikrodialysat nach einer SAB zwischen Patienten mit und Patienten ohne Vasospasmus abzeichnen. Die Studie wurde im Zeitraum von Juli 1999 bis Juli 2000 in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Gießen an 34 Patienten durchgeführt. Zur Bestimmung der cerebralen NO-Konzentration wurden im Mikrodialysat die stabilen Endprodukte des NO-Metabolismus, Nitrat und Nitrit, gemessen. Zeitgleich wurden im Mikrodialysat die Messwerte von Markern des cerebralen Energiemetabolismus (Laktat, Pyruvat und Glucose), und Markern des neuronalen Zelluntergangs (Glutamat und Glycerin), bestimmt.

Es konnte kein längeranhaltender signifikanter Unterschied in der Entwicklung der cerebralen NO-Metaboliten-Konzentration zwischen Patienten mit und ohne Vasospasmus festgestellt werden. Diese Ergebnisse legen nahe, daß eine vermehrte lokale NO-Produktion und somit verstärkte Peroxynitritbildung nicht als Hauptfaktor in der Pathogenese des Vasospasmus angesehen werden kann. NO wird in dieser Studie in gleichem Maße in derjenigen Patientengruppe produziert, die im Krankheitsverlauf keinen Vasospasmus entwickelt. Dies kann bedeuten, daß zu Beginn nach einer SAB sowohl kein lokaler NO-Mangel existiert, ebenfalls als auch keine spätere Überproduktion mit nachfolgender Zellzerstörung.

Bei vasospastischen Patienten konnte 30 bis 36 Stunden postoperativ eine signifikante Erniedrigung der Glucosekonzentration dokumentiert werden, die eine Verminderung der Energiezufuhr bzw. einen erhöhten Substratverbrauch vor klinischem Eintritt des Vasospasmus nahelegt. Die Pyruvatkonzentration lag bei Patienten mit Vasospasmus 96 bis



## Zusammenfassung

108 Stunden postoperativ signifikant niedriger als in der Gruppe ohne Vasospasmus und könnte somit die beginnende Ischämie im Rahmen des Vasospasmus reflektieren. Die Glycerin- und Glutamat-Konzentrationswerte zeigten keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit oder ohne Vasospasmus.

Zwischen NO und Pyruvat, NO und Glucose sowie NO und Glycerin zeichnete sich im Zeitverlauf ein signifikant bis hochsignifikant direkt proportionaler Zusammenhang ab. Zwischen NO und Glutamat konnte ein signifikant bis hochsignifikant umgekehrt proportionaler Zusammenhang festgestellt werden. Eine parallel zeitgleiche Erhebung dieser Metaboliten gibt Aufschlüsse über den Metabolismus des jeweiligen geschädigten Hirnareals, im Gesamtbild sind jedoch derzeit keine sicheren prognostischen Aussagen über den weiteren klinischen Verlauf des Patienten möglich.

## 6 Literaturverzeichnis

Afshar JKB, Pluta RM, Boock RJ, Thompson BG, Oldfield EH (1995): Effect of intracarotid nitric oxide on primate cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 83: 118-122

Bari F, Errico RA, Louis TM, Busija DW (1996): Interaction between ATP- Sensitive K<sup>+</sup> Channels and Nitric Oxide on Pial Arterioles in Piglets. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 1158-1164

Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PM, Freeman BA (1990): Apparent hydroxyl radical production from peroxynitrite: implications for endothelial injury by nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87: 1620-1624

Beckman JS, Koppenol WH (1996): Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am Journal of Physiology* 271: C1424-C1437

Benveniste H (1989): Brain microdialysis. *J Neurochem* 52: 1667-1679

Benveniste H, Diemer NH (1988): Cellular reactions to implementation of a microdialysis tube in the rat hippocampus. *Acta Neuropath Berl.* 74: 234-238

Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH (1984): Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 43: 1369-1374

Benveniste H, Hüttemeier PC (1990): Microdialysis-theory and application. *Progress in Neurobiology* 35: 195-215

Bonita R (1985): Subarachnoid hemorrhage: epidemiology, diagnosis, management and outcome. *Stroke* 16: 591-594

Cherian L, Goodman JC, Robertson CS (2000): Brain nitric oxide changes after controlled cortical impact injury in rats. *J Neurophysiol* 83: 2171-2178

Choi DW (1996): Ischemia-induced neuronal apoptosis. *Curr Opin Neurobiol* 6: 667-672

Craven PA, DeRubertis FR (1978): Restoration of the responsiveness of purified guanylate cyclase to nitrosoguanidine, nitric oxide and related activators by heme and hemeproteins. Evidence for involvement of the paramagnetic nitrosyl-heme complex in enzyme activation. *J Biol Chem* 253: 8433-8443

Desbordes JM, Ades PE, Guggiari M (1989): Intravenous nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage caused by aneurysm rupture: a comparative multicenter study. *Aggressologie* 30 (7): 438-440

Dobashi K, Pahan K, Chahal A, Singh I (1997): Modulation of endogenous antioxidant enzymes by nitric oxide in rat C<sub>6</sub> glial cells. *J Neurochem* 68: 1896-1903

Duff TA, Louie J, Feilbach JA, Scott G (1988): Erythrocytes are essential for development of cerebral vasculopathy resulting from subarachnoid hemorrhage in cats. *Stroke* 19: 68-72

Escott KJ, Beech JS, Haga KK, Williams SCR, Meldrum BS, Bath PMW (1998): Cerebroprotective effect of the nitric oxide synthase inhibitors, 1-(2- trifluoromethylphenyl) imidazole and 7-nitro indazole, after transient focal cerebral ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 281-287

Faraci FM, Heistad DD (1990): Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res* 66 (1): 8-17

Faraci FM (1991): Role of endothelium-derived relaxing factor in cerebral circulation: large arteries vs. microcirculation. *Am J Physiol* 261 (4 Pt 2): H1038-1042

Faraci FM (1993): Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of the cerebral circulation. *Neurosurgery* 33: 648-659

Forman LJ, Liu P, Nagele RG, Yin K, Wong PY (1988): Augmentation of nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite production during cerebral ischemia and reperfusion in the rat. *Neurochem Res* 23: 141-148

Fukuyama N, Takizawa S, Ishida H, Hoshiai K, Shinohara Y, Nakazawa H (1998): Peroxynitrite formation in focal cerebral ischemia-reperfusion in rats occurs predominantly in the peri-infarct region. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 123-129

Furchgott RF, Zawadzki JV (1980): The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376

Gilsbach M (1989): Nimodipine in the prevention of ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. An analysis of recent clinical studies. *Acta Neurochir Suppl* 45: 41-50

Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR (1982) : Analysis of nitrite, nitrate, and [ $^{15}\text{N}$ ] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 126 : 131-138

Hamberger A, Nystrom B (1984): Extra- and intracellular amino acids in the hippocampus during development of hepatic encephalopathy. *Neurochem Res* 9: 1181-1192

Hamberger A, Berthold CH, Karlsson B, Lehmann A, Nystrom B: Extracellular GABA, glutamate and glutamine in vivo perfusion dialysis of the rabbit hippocampus. In: *Glutamine, Glutamate, and GABA in the Central Nervous System*, 473-492, Verlag Alan R.Riss, New York 1983

Handa Y, Kabuto M, Kawano H, Takeuchi H, Hayashi M (1991): The correlation between immunological reaction in the arterial wall and the time course of the development of cerebral vasospasm in a primate model. *Neurosurgery* 28: 542-549

Hatake K, Wakabayashi I, Kakishita E, Hishida S (1992): Impairment of endothelium-dependent relaxation in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 23: 1111-1117

Heros RC, Zervas NT, Varsos V (1983): Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol*. 14 (6): 599-608

Hillered L, Hallström A, Segersvärd S, Persson L, Ungerstedt U (1990): Dynamics of extracellular metabolites in the striatum after middle cerebral artery occlusion in the rat monitored by intracerebral microdialysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 149-151

Hillered L, Valtysson J, Enblad P, Persson L (1998): Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 486-491

Hino A, Tokuyama Y, Weir B, Takeda J, Yano H, Bell GI, Macdonald RL (1996): Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 39: 562-568

Hongo K, Kassell NF, Nakagomi T, Sasaki T, Tsukahara T, Ogawa H, Vollmer DG, Lehman RM (1988 a): Subarachnoid hemorrhage inhibition of endothelium-derived relaxing factor in rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 69: 247-253

Hongo K, Ogawa H, Kassell NF, Nakagomi T, Sasaki T, Tsukahara T, Lehman RM (1988 b): Comparison of intraluminal and extraluminal inhibitory effects of hemoglobin on endothelium-dependent relaxation of rabbit basilar artery. *Stroke* 19: 1550-1555

Hughes JT, Schiachi PM (1978): Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 48: 515-525

Hunt W, Hess R (1968): Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 28: 16-20

Iadecola C, Pelligrino DA, Moskowitz MA, Lassen NA (1994): Nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 175-192

- Iadecola C, Zhang F, Casey R, Nagayama M, Ross ME (1997): Delayed reduction of ischemic brain injury and neurological deficits in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene. *J Neurosci* 17: 9157-9164
- Ignarro LJ, Fukuto JM, Griscavage JM, Rogers NE, Byrns RE (1993): Oxidation of nitric oxide in aqueous solution to nitrite but not nitrate: comparison with enzymatically formed nitric oxide from L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 (17): 8103-8107
- Kajita Y, Takayasu M, Dietrich HH, Dacey RG (1994): Combined effect of L- arginine and superoxide dismutase on the spastic basilar artery after subarachnoid hemorrhage in dogs. *J Neurosurg* 80: 476-483
- Kassell N, Sasaki T, Colohan A et al. (1985): Cerebral vasospasm following aneurysmal SAH. *Stroke* 16: 562-572
- Kasuya H, Weir BKA, Nakane M, Pollock JS, Johns L, Marton LS , Stefansson K (1995): Nitric oxide synthase and guanylate cyclase levels in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 82: 250-255
- Khalidi A, Zauner A, Reinert M, Woodward JJ, Bullock MR (2001): Measurement of nitric oxide and brain tissue oxygen tension in patients after severe subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 49:33-40
- Kim P, Sundt TM, Vanhouette PM (1988): Alterations in endothelium-dependent responsiveness of the canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 69: 239-246
- Kim P, Lorenz RR, Sundt TM, Vanhouette PM (1989): Release of endothelium-derived relaxing factor after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 70: 108-114
- Krzesz R, Wagner AH, Cattaruzza M, Hecker M (1999): Cytokine-inducible CD40 gene expression in vascular smooth muscle cells is mediated by nuclear factor kappaB and signal transducer and activation of transcription-1. *FEBS Lett* 453: 191-196

Kwan AL, Solenski NJ, Kassel NF, Lee KS (1997): Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate- induced injury to cerebrovascular endothelium. *Acta Neurochir* 139: 240-248

Lancaster JR (1994): Simulation of the diffusion and reaction of endogenously produced nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 8137-8141

Landolt H, Lutz TW, Langemann H, Stäuble D, Mendelowitsch A, Gratzl O, Honegger CG (1992): Extracellular antioxidants and amino acids in the cortex of the rat: monitoring by microdialysis of early ischemic changes. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 96-102

Langemann H, Mendelowitsch A, Landolt H, Alessandri B, Gratzl O (1995): Experimental and clinical monitoring of glucose by microdialysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 97: 149-155

Loch Macdonald R, Ghadge G, Weihl C, Stoodley M, Johns LS, Lin G, Kowalczyk A, Roos R (1998): Effect of adenoviral nitric oxide gene transfer on vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 43: 3:720

Locksley, HB (1966): Report on the Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section V, part I. – Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 25: 219-239

Macdonald RL, Weir KA (1991): A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 22: 971-982

Malinski T, Bailey F, Zhang ZG, Chopp M (1993): Nitric oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 13: 355-358

Matson D (1965): Intracranial arterial aneurysms in childhood. *J Neurosurg* 23: 579-583

Mayberg M, Okada T, Bark DH (1990): The significance of morphological changes in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 72: 626-633

Medele RJ, Stummer W, Reulen HJ, Steiger HJ (1996): Evidence for peroxidative damage by nitric oxide in experimental chronic cerebral vasospasm. *Neurol Res* 18: 277-280

Meyer F, Sundt T, Fode N, Morgan M, Forbes G, Mellinger J (1989): Cerebral aneurysm in childhood and adolescence. *J Neurosurg* 70: 420-425

Mendelowitsch A, Sekhar LN, Wright DC, Nadel A, Miyashita H, Richardson R, Kent M, Shuaib A (1998): An increase in extracellular glutamate is a sensitive method of detecting ischaemic neuronal damage during cranial base and cerebrovascular surgery. An in vivo microdialysis study. *Acta Neurochir* 140: 349-356

Miranda FJ, Alabadi JA, Torregosa G, Salom JB, Jover T, Barbera MD, Alborch E (1996): Modulatory role of endothelial and nonendothelial nitric oxide in 5-hydroxytyptamine-induced contraction in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 39 : 998-1004

Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991): Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43: 109-142

Morris SM, Billiar TR (1994): New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 266: E829-E839

Nathan C (1992): Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 12: 3051-3064

Ng WH, Moochhala S, Yeo TT, Ng PY (2001): Nitric oxide and subarachnoid hemorrhage: elevated level in cerebrospinal fluid and their implications. *Neurosurgery* 49 (3): 622-626

Nilsson OG, Säveland H, Boris-Müller F, Brandt L, Wieloch T (1996): Increased levels of glutamate in patients with subarachnoid haemorrhage as measured by intracerebral microdialysis. *Acta Neurochir* 67: 45-47



Okada T, Harada T, Bark DH, Mayberg MR (1990): A rat femoral artery model for vasospasm. *Neurosurgery* 27 (3): 349-356

Osaka K (1977): Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg* 47: 403-411

Pakarinen S (1967): Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid hemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand* 43: 1-28

Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S (1987): Nitric oxide release accounts for the biologic activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-526

Persson L, Hillered L (1992): Chemical monitoring of neurosurgical intensive care patients using intracerebral microdialysis. *J Neurosurg* 76: 72-80

Persson L, Valtysson J, Enblad P, Wärme PE, Cesarini K, Lewen A, Hillered L (1996): Neurochemical monitoring using intracerebral microdialysis in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 84: 606-616

Peterson JW, Roussos L, Kwun BD, Hackett JD, Owen CJ, Zervas NT (1990): Evidence of the role of hemolysis in experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 72 (5): 775-781

Pickard JD, Murray GD et al. (1989): Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage. British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J* 298: 636-642

Pluta RM, Oldfield EH, Boock RJ (1997): Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 87: 746-751

Rejdak K, Petzold A, Sharpe MA, Smith M, Keir G, Stelmasiak Z, Thompson EJ, Giovannoni G (2003): Serum and urine nitrate and nitrite are not reliable indicators of intrathecal nitric oxide production in acute brain injury. *J Neurol Sci* 208 (1-2): 1-7

Rickels E, Landolt H: Subarachnoidalblutung. Ein Leitfaden für Praxis und Klinik. SMVerlagsgesellschaft mbH Medizin und Wissenschaft, 1998

Sasaki T, Kassell NF, Yamashita M, et al. (1985): Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 63: 433-440

Säveland H, Nilsson OG, Boris-Müller F, Wieloch T, Brandt L (1996): Intracerebral microdialysis of glutamate and aspartate in two vascular territories after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 38: 12-20

Sekhar LN, Heros RC (1981): Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms: a review. Neurosurgery 8: 248-260

Sengupta RP, McAllister, VL: Vasospasm. In: Subarachnoid hemorrhage, 269-280. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, 1986

Siesjö BK, Katsura K (1992): Ischemic brain damage: focus on lipid mediators. Neurobiology of Essential Fatty Acids: 41-56

Shibata M, Araki N, Hamada J, Sasaki T, Shimazu K, Fukuuchi Y (1996): Brain nitrite production during global ischemia and reperfusion: an in vivo microdialysis study. Brain Res 734: 86-90

Smith RR, Clower BR, Grotendorst GM, Yabuno N, Cruse JM (1985): Arterial wall changes in early human vasospasm. Neurosurgery 16: 171-176

Sundt TM: Cerebral aneurysms of childhood and adolescence. In: Surgical techniques for saccular and giant intracranial aneurysms, 349-369, Verlag Williams & Wilkins, Baltimore, Hongkong, London, Sydney, 1990

Suzuki S, Takenaka K, Kassell NF, Lee KS (1994): Hemoglobin augmentation of interleukin-1 beta-induced production of nitric oxide in smooth-muscle cells. J Neurosurg 81: 895-901

Suzuki M, Asahara H, Endo S, Inada K, Doi M, Kuroda K, Ogawa A (1999): Increased levels of nitrite/nitrate in the cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* 22: 96-98

Swanson RA, Chen J, Graham SH (1994): Glucose can fuel glutamate uptake in ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 1-6

Takeya Y, Popper JS, Shimizu Y, Kato H, Rhoads GG, Kagan A (1984): Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: incidence of stroke in Japan and Hawaii. *Stroke* 15: 15-23

Thompson BG, Pluta RM, Girton ME, Oldfield EH (1996): Nitric oxide mediation of chemoregulation but not autoregulation of cerebral blood flow in primates. *J Neurosurg* 84 : 71-78

Toda N, Ayajiki K, Yoshida K, Kimura H, Okamura T (1993): Impairment by damage for the pterygopalatine ganglion of nitroxidergic vasodilator nerve function in canine cerebral and retinal arteries. *Circ Res* 72: 206-213

Torp R, Andine P, Hagberg H, Karagulle T, Blackstad TW, Ottersen OP (1991): Cellular and sub-cellular re-distribution of glutamate-, glutamine-, and taurine-like immunoreactivities during forebrain ischemia: a semiquantitative electron microscope study in rat hippocampus. *Neuroscience* 41: 433-447

Uzan M, Tanriover N, Bozkus H, Gumustas K, Guzel O, Kaday C (2001): Nitric oxide (NO) metabolism in the cerebrospinal fluid of patients with severe head injury. Inflammation as a possible cause of elevated NO metabolites. *Surg Neurol* 56 (6): 350-356

Weir B (1987): Antifibrinolytics in subarachnoid hemorrhage. Do they have a role? No. *Arch Neurol* Jan 44 (1): 116-118

Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C (1978): Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48: 173-178

Widenka DC, Medele RJ, Stummer W, Bise K, Steiger HJ (1999): Inducible nitric oxide synthase: a possible key factor in the pathogenesis of chronic vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 90: 1098-1104

Woszczyk A, Deinsberger W, Böker DK (2003): Nitric oxide metabolites in cisternal CSF correlate with cerebral vasospasm in patients with a subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 145 (4): 257-263

Yang C, Lin N, Tsai P, Liu L, Kuo J (1996): In vivo evidence of hydroxyl radical formation induced by elevation of extracellular glutamate after cerebral ischemia in the cortex of anesthetized rats. *Free Radical Biol Med* 20: 245-250

Yoshimoto Y, Kim P, Sasaki T, Takakura K (1993) : Temporal profile and significance of metabolic failure and trophic changes in the canine cerebral arteries during chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78: 807-812

Zecca L, Rosati M, Galimberti M, Ambrosini A, Fariello RG (1998): Nitrite and nitrate levels in cerebrospinal fluid of normal subjects. *J Neural Transm* 105 (6-7): 627-633

## **7      Tabellenanhang Korrelationsanalyse**

## Korrelationsanalyse

**Tabelle 29:** Korrelationen NO-Konzentration und GLT zu den jeweiligen Zeitpunkten.

		GLT_1	GLT_2	GLT_3	GLT_4	GLT_5	GLT_6	GLT_7	GLT_8	GLT_9	GLT_10	GLT_11	GLT_12	GLT_13	GLT_14	GLT_15	GLT_16	GLT_17	GLT_18	GLT_19	GLT_20
NO_1	R	-0,094	<b>-0,452*</b>	-0,232	-0,059	-0,015	-0,315	-0,283	-0,066	-0,314	-0,106	-0,181	0,067	-0,21	-0,318	-0,297	-0,452	0,19	-0,3	0,5	0,4
	p	p=0,67	p=0,03	p=0,387	p=0,829	p=0,955	p=0,235	p=0,27	p=0,801	p=0,274	p=0,696	p=0,553	p=0,865	p=0,513	p=0,34	p=0,405	p=0,26	p=0,651	p=0,624	p=0,391	p=0,505
	N	23	23	16	16	17	16	17	17	14	16	13	9	12	11	10	8	8	5	5	5
NO_2	R	-0,168	-0,168	-0,109	-0,382	-0,4	<b>-0,521*</b>	-0,389	<b>-0,613**</b>	<b>-0,547*</b>	-0,329	-0,268	-0,4	-0,368	-0,161	-0,049	-0,167	-0,333	0,4	0,2	0,3
	p	p=0,433	p=0,433	p=0,677	p=0,131	p=0,112	p=0,032	p=0,11	p=0,007	p=0,043	p=0,197	p=0,353	p=0,286	p=0,24	p=0,618	p=0,894	p=0,693	p=0,42	p=0,505	p=0,747	p=0,624
	N	24	24	17	17	17	17	18	18	14	17	13	9	12	12	10	8	8	5	5	5
NO_3	R	<b>-0,604**</b>	-0,4	-0,121	-0,1	-0,372	-0,319	-0,309	-0,263	-0,566	-0,317	-0,136	-0,048	-0,309	0,139	0,067	0,024	0,25	0,3	0,6	0,6
	p	p=0,004	p=0,073	p=0,68	p=0,722	p=0,172	p=0,267	p=0,262	p=0,344	p=0,055	p=0,269	p=0,689	p=0,911	p=0,355	p=0,701	p=0,865	p=0,955	p=0,589	p=0,624	p=0,285	p=0,285
	N	21	21	14	15	15	14	15	15	12	14	11	8	11	10	9	8	7	5	5	5
NO_4	R	<b>-0,446*</b>	<b>-0,465*</b>	-0,096	-0,232	-0,321	-0,321	-0,261	-0,375	-0,213	-0,174	0,042	-0,283	-0,014	0,175	0,164	-0,286	-0,333	-0,5	0,2	0,1
	p	p=0,029	p=0,022	p=0,715	p=0,371	p=0,209	p=0,209	p=0,295	p=0,125	p=0,464	p=0,504	p=0,887	p=0,46	p=0,966	p=0,587	p=0,651	p=0,493	p=0,42	p=0,391	p=0,747	p=0,873
	N	24	24	17	17	17	17	18	18	14	17	14	9	12	12	10	8	8	5	5	5
NO_5	R	<b>-0,469*</b>	<b>-0,497*</b>	-0,44	<b>-0,687**</b>	<b>-0,721**</b>	<b>-0,763**</b>	<b>-0,705**</b>	<b>-0,784**</b>	<b>-0,769**</b>	<b>-0,624*</b>	-0,35	-0,714	<b>-0,721*</b>	-0,455	-0,429	-0,086	-0,714	-0,2	-0,2	-0,2
	p	p=0,032	p=0,022	p=0,101	p=0,007	p=0,002	p=0,001	p=0,002	p=0,001	p=0,002	p=0,013	p=0,265	p=0,071	p=0,019	p=0,187	p=0,289	p=0,872	p=0,111	p=0,8	p=0,8	p=0,8
	N	21	21	15	14	16	14	17	15	13	15	12	7	10	10	8	6	6	4	4	4
NO_6	R	-0,271	-0,352	-0,111	-0,316	<b>-0,603*</b>	<b>-0,615*</b>	-0,418	-0,439	-0,424	-0,163	0,192	-0,117	0,224	0,2	0,055	0	0,036	-0,2	-0,4	0,2
	p	p=0,235	p=0,108	p=0,694	p=0,251	p=0,013	p=0,011	p=0,095	p=0,078	p=0,131	p=0,545	p=0,529	p=0,765	p=0,484	p=0,555	p=0,881	p=1	p=0,939	p=0,747	p=0,505	p=0,747
	N	21	22	15	15	16	16	17	17	14	16	13	9	12	11	10	8	7	5	5	5
NO_7	R	-0,089	-0,197	-0,213	-0,25	<b>-0,568*</b>	<b>-0,642*</b>	-0,321	-0,347	-0,231	-0,252	-0,336	-0,464	0,079	-0,503	-0,333	0,029	-0,543	-0,4	-0,4	-0,4
	p	p=0,71	p=0,405	p=0,464	p=0,409	p=0,027	p=0,013	p=0,209	p=0,205	p=0,448	p=0,364	p=0,286	p=0,294	p=0,829	p=0,138	p=0,42	p=0,957	p=0,266	p=0,6	p=0,6	p=0,6
	N	20	20	14	13	15	14	17	15	13	15	12	7	10	8	8	6	6	4	4	4
NO_8	R	-0,114	0,023	0,005	0,138	-0,349	-0,379	-0,053	-0,015	-0,231	-0,317	-0,082	0,067	0,255	0,07	-0,35	0,024	-0,357	-0,1	-0,5	-0,7
	p	p=0,634	p=0,925	p=0,986	p=0,654	p=0,221	p=0,164	p=0,845	p=0,957	p=0,427	p=0,232	p=0,789	p=0,865	p=0,45	p=0,829	p=0,356	p=0,955	p=0,385	p=0,873	p=0,391	p=0,188
	N	20	20	13	13	14	15	16	16	14	16	13	9	11	12	8	8	8	5	5	5
NO_9	R	-0,116	0,101	-0,154	0,077	-0,407	0,097	0,001	-0,247	-0,169	-0,108	-0,136	0,143	-0,035	-0,032	0,248	0,429	-0,393	0,3	-0,8	-0,3
	p	p=0,627	p=0,673	p=0,585	p=0,794	p=0,132	p=0,732	p=0,996	p=0,356	p=0,563	p=0,692	p=0,642	p=0,736	p=0,914	p=0,926	p=0,489	p=0,337	p=0,383	p=0,624	p=0,2	p=0,624
	N	20	20	15	14	15	15	17	16	14	16	14	8	12	11	10	7	7	5	4	5
NO_10	R	-0,1	0,017	-0,189	-0,109	-0,505	-0,134	-0,418	-0,367	-0,238	-0,143	0,009	-0,452	-0,115	0,067	-0,19	-0,179	-0,25	-0,4	<b>-0,9*</b>	-0,4
	p	p=0,693	p=0,948	p=0,557	p=0,737	p=0,078	p=0,647	p=0,121	p=0,196	p=0,457	p=0,625	p=0,979	p=0,26	p=0,751	p=0,855	p=0,651	p=0,702	p=0,589	p=0,6	p=0,037	p=0,6
	N	18	18	12	12	13	14	15	14	12	14	11	8	10	8	7	7	7	5	4	4
NO_11	R	-0,002	0,027	0,126	0,214	-0,181	-0,112	0,031	-0,011	-0,009	-0,031	0,077	0,476	0,218	0,115	0,45	0,143	-0,771	0,2	-1**	-0,3
	p	p=0,993	p=0,918	p=0,681	p=0,527	p=0,553	p=0,729	p=0,917	p=0,97	p=0,979	p=0,917	p=0,803	p=0,233	p=0,519	p=0,751	p=0,224	p=0,787	p=0,072	p=0,8	p=0	p=0,624
	N	17	17	13	11	13	12	14	14	11	14	13	8	11	10	9	6	6	4	3	5
NO_12	R	0,247	0,303	0,203	0,392	-0,191	0,155	-0,135	0,187	-0,15	-0,16	0,176	0,286	0,248	0,224	0,119	0,214	-0,179	0,4	-0,1	-0,4
	p	p=0,324	p=0,237	p=0,527	p=0,233	p=0,574	p=0,65	p=0,661	p=0,54	p=0,7	p=0,602	p=0,627	p=0,493	p=0,489	p=0,533	p=0,779	p=0,645	p=0,702	p=0,6	p=0,873	p=0,6
	N	18	17	12	11	11	11	13	13	9	13	10	8	10	10	8	7	7	4	5	5
NO_13	R	-0,05	0,164	0,364	0,195	-0,248	0,127	0,436	0,087	0,45	0,315	0,133	0,119	0,35	0,382	0,527	0,393	-0,321	0,3	-0,2	0,1
	p	p=0,854	p=0,558	p=0,245	p=0,59	p=0,489	p=0,726	p=0,18	p=0,8	p=0,224	p=0,345	p=0,681	p=0,779	p=0,265	p=0,276	p=0,117	p=0,383	p=0,482	p=0,624	p=0,8	p=0,873
	N	16	15	12	10	10	10	11	11	9	11	12	8	12	10	10	7	7	5	4	5
NO_14	R	-0,176	0,193	-0,036	-0,096	-0,667	0,133	-0,445	-0,294	-0,429	-0,049	-0,382	-0,167	0,079	-0,191	0,238	0,214	-0,536	0,4	-0,3	-0,2
	p	p=0,513	p=0,491	p=0,915	p=0,78	p=0,05	p=0,732	p=0,17	p=0,353	p=0,337	p=0,879	p=0,247	p=0,693	p=0,829	p=0,574	p=0,57	p=0,645	p=0,215	p=0,6	p=0,624	p=0,8
	N	16	15	11	11	9	9	11	12	7	12	11	8	10	11	8	7	7	4	5	4
NO_15	R	-0,341	0,068	-0,055	-0,455	<b>-0,83**</b>	-0,479	-0,522	-0,426	-0,452	-0,365	-0,336	-0,571	-0,266	-0,406	0,018	0,214	-0,371	0,4	-0,4	-0,3
	p	p=0,196	p=0,803	p=0,859	p=0,137	p=0,003	p=0,162	p=0,082	p=0,146	p=0,26	p=0,269	p=0,286	p=0,139	p=0,404	p=0,244	p=0,96	p=0,645	p=0,468	p=0,505	p=0,6	p=0,624
	N	16	16	13	12	10	10	12	13	8	11	12	8	12	10	10	7	6	5	4	5
NO_16	R	-0,072	-0,239	-0,309	-0,501	-0,619	<b>-0,782**</b>	-0,588	-0,529	-0,524	-0,468	-0,527	-0,69	-0,345	-0,624	-0,267	-0,429	-0,054	-0,8	-0,8	-0,4
	p	p=0,791	p=0,39	p=0,355	p=0,116	p=0,102	p=0,008	p=0,074	p=0,077	p=0,183	p=0,172	p=0,096	p=0,058	p=0,298	p=0,054	p=0,488	p=0,337	p=0,908	p=0,2	p=0,2	p=0,6
	N	16	15	11	8	10	10	10	12	8	10	11	8	11	10	9	7	7	4	4	4
NO_17	R	-0,368	0,088	-0,35	-0,109	<b>-0,821*</b>	-0,283	-0,417	-0,264	-0,543	-0,336	<b>-0,697*</b>	-0,643	-0,05	-0,467	-0,25	-0,429	-0,6	-0,5	-0,2	-0,4
	p	p=0,216	p=0,775	p=0,356	p=0,763	p=0,023	p=0,46	p=0,265	p=0,432	p=0,266	p=0,376	p=0,025	p=0,119	p=0,898	p=0,205	p=0,589	p=0,397	p=0,285	p=0,667	p=0,8	p=0,6
	N	13	13	9	10	7	9	9	11	6	9	10	7	9	9	7	5	5	3	4	4
NO_18	R	0,055	0,427	0,383	0,551	-0,143	0	0,167	0,117	-0,1	-0,036	-0,333	0,7	-0,357	-0,429	-0,107	0,314	-0,1	0,3	-0,6	-0,8
	p	p=0,873	p=0,167	p=0,308	p=0,157	p=0,76	p=1	p=0,693	p=0,764	p=0,873	p=0,932	p=0,42	p=0,188	p=0,385	p=0,337	p=0,819	p=0,544	p=0,873	p=0,624	p=0,4	p=0,104
	N	11	12	9	7	7	7	8	9	5	8	8	5	8	7	7	6	5	5	4	5
NO_19	R	0,343	0,105	-0,071	-0,12	0,6	-0,571	0,167	-0,201	-0,4	-0,241	-0,333	0,086	0	-0,333	-0,029	-0,086	-0,2	-0,4	-0,6	-0,4
	p	p=0,276	p=0,746	p=0,867	p=0,778	p=0,208	p=0,18	p=0,693	p=0,604	p=0,505	p=0,565	p=0,42	p=0,872	p=1	p=0,42	p=0,957	p=0,872	p=0,747	p=0,6	p=0,285	p=0,6
	N	12	12	8	8	6	7	8	9	5	8	8	6	8	8	6	6	5	4	5	5
NO_20	R	<b>-0,817**</b>	-0,442	-0,643	-0,18	-0,6	-0,321	-0,571	-0,262	-0,2	0,036	0,179	-0,2	-0,314	0,214	-0,464	-0,543	-0,4	-0,7	-0,8	-0,7
	p	p=0,007	p=0,2	p=0,086	p=0,699	p=0,208	p=0,482	p=0,18	p=0,531	p=0,8	p=0,939	p=0,702	p=0,8	p=0,544	p=0,645	p=0,294	p=0,266	p=0,505	p=0,188	p=0,2	p=0,188

**Tabelle 30: Korrelationen NO-Konzentration und PYR zu den jeweiligen Zeitpunkten.**

		PYR 1	PYR 2	PYR 3	PYR 4	PYR 5	PYR 6	PYR 7	PYR 8	PYR 9	PYR 10	PYR 11	PYR 12	PYR 13	PYR 14	PYR 15	PYR 16	PYR 17	PYR 18	PYR 19	PYR 20
NO_1	R	0,094	-0,023	-0,156	-0,255	0,215	-0,294	-0,245	-0,276	-0,155	-0,217	-0,298	-0,044	-0,039	0,115	0,002	0,091	-0,196	-0,378	-0,203	0,15
	p	p=0,702	p=0,92	p=0,488	p=0,264	p=0,337	p=0,184	p=0,26	p=0,252	p=0,539	p=0,357	p=0,23	p=0,861	p=0,889	p=0,672	p=0,994	p=0,729	p=0,503	p=0,226	p=0,527	p=0,7
	N	19	22	22	21	22	22	23	19	18	20	18	18	15	16	18	17	14	12	12	9
NO_2	R	0,421	-0,202	<b>-0,456*</b>	-0,339	-0,131	0,086	-0,123	-0,337	-0,063	-0,141	-0,257	0,061	-0,066	0,363	0,095	-0,056	-0,037	0,39	-0,212	-0,03
	p	p=0,082	p=0,356	p=0,033	p=0,143	p=0,572	p=0,71	p=0,576	p=0,172	p=0,812	p=0,542	p=0,304	p=0,805	p=0,807	p=0,152	p=0,699	p=0,826	p=0,899	p=0,188	p=0,487	p=0,934
	N	18	23	22	20	21	21	23	18	17	21	18	19	16	17	19	18	14	13	13	10
NO_3	R	-0,063	-0,093	-0,37	-0,171	-0,018	0,119	-0,136	0,24	-0,039	-0,188	-0,199	-0,065	0,286	0,246	-0,025	-0,082	0,126	0,336	-0,189	0,017
	p	p=0,804	p=0,698	p=0,119	p=0,485	p=0,94	p=0,618	p=0,557	p=0,353	p=0,889	p=0,471	p=0,478	p=0,812	p=0,344	p=0,396	p=0,927	p=0,762	p=0,681	p=0,286	p=0,556	p=0,966
	N	18	20	19	19	19	20	21	17	15	17	15	16	13	14	16	16	13	12	12	9
NO_4	R	0,048	-0,248	-0,3	-0,044	0,093	-0,11	-0,362	0,053	-0,081	-0,218	-0,048	-0,29	0,088	-0,35	-0,373	-0,273	-0,13	-0,099	-0,366	-0,455
	p	p=0,844	p=0,253	p=0,165	p=0,851	p=0,682	p=0,627	p=0,083	p=0,83	p=0,751	p=0,343	p=0,851	p=0,229	p=0,745	p=0,169	p=0,116	p=0,272	p=0,659	p=0,748	p=0,219	p=0,187
	N	19	23	23	21	22	22	24	19	18	21	18	19	16	17	19	18	14	13	13	10
NO_5	R	0,054	-0,126	-0,295	-0,414	0,153	0,042	-0,008	-0,119	-0,047	-0,044	-0,309	-0,069	-0,024	0,053	0,124	0,154	-0,112	0,273	0,053	0,19
	p	p=0,83	p=0,586	p=0,195	p=0,07	p=0,52	p=0,864	p=0,97	p=0,649	p=0,863	p=0,855	p=0,263	p=0,793	p=0,935	p=0,845	p=0,648	p=0,585	p=0,729	p=0,417	p=0,871	p=0,651
	N	18	21	21	20	20	19	23	17	16	20	15	17	14	16	15	15	12	11	12	8
NO_6	R	-0,162	0,168	0,11	-0,352	-0,021	-0,025	-0,049	-0,153	-0,123	-0,083	-0,032	0,216	0,42	0,084	0,14	0,129	-0,17	-0,021	0,025	0,483
	p	p=0,521	p=0,454	p=0,636	p=0,139	p=0,93	p=0,913	p=0,823	p=0,533	p=0,639	p=0,734	p=0,903	p=0,405	p=0,135	p=0,766	p=0,593	p=0,633	p=0,578	p=0,948	p=0,94	p=0,187
	N	18	22	21	19	20	22	23	19	17	19	17	17	14	15	17	16	13	12	12	9
NO_7	R	0,236	0,125	0,031	-0,016	0,194	0,16	0,233	0,001	-0,372	-0,062	0,041	0,137	-0,002	0,109	0,235	0,082	0,098	-0,245	0,109	0,095
	p	p=0,362	p=0,588	p=0,895	p=0,949	p=0,426	p=0,514	p=0,284	p=0,996	p=0,156	p=0,796	p=0,884	p=0,599	p=0,994	p=0,688	p=0,38	p=0,771	p=0,762	p=0,467	p=0,737	p=0,823
	N	17	21	21	19	19	19	23	17	16	20	15	17	14	16	16	15	12	11	12	8
NO_8	R	-0,272	<b>0,509*</b>	-0,014	-0,001	0,144	<b>0,542*</b>	0,406	<b>0,501*</b>	0,092	0,11	<b>0,556*</b>	0,434	0,442	0,315	0,272	0,304	0,088	0,192	0,454	0,176
	p	p=0,307	p=0,019	p=0,951	p=0,997	p=0,57	p=0,013	p=0,061	p=0,029	p=0,726	p=0,634	p=0,025	p=0,082	p=0,087	p=0,234	p=0,29	p=0,236	p=0,775	p=0,529	p=0,119	p=0,627
	N	16	21	21	18	18	20	22	19	17	21	16	17	16	16	17	17	13	13	13	10
NO_9	R	-0,061	0,178	-0,008	0,171	0,126	0,282	-0,04	0,417	-0,005	0,126	0,093	-0,108	-0,029	-0,328	-0,183	-0,225	-0,11	0,21	0,077	-0,567
	p	p=0,83	p=0,452	p=0,972	p=0,513	p=0,618	p=0,228	p=0,862	p=0,085	p=0,985	p=0,595	p=0,721	p=0,668	p=0,919	p=0,214	p=0,468	p=0,384	p=0,721	p=0,513	p=0,812	p=0,112
	N	15	20	20	17	18	20	21	18	17	20	17	18	15	16	18	17	13	12	12	9
NO_10	R	0,106	0,463	0,433	0,379	0,297	0,415	0,163	0,282	0,202	0,354	0,409	0,23	<b>0,577*</b>	0,163	0,244	0,226	0,099	0,021	0,118	0,217
	p	p=0,719	p=0,053	p=0,073	p=0,148	p=0,263	p=0,087	p=0,491	p=0,273	p=0,47	p=0,126	p=0,13	p=0,374	p=0,024	p=0,562	p=0,361	p=0,399	p=0,748	p=0,948	p=0,7	p=0,576
	N	14	18	18	16	16	18	20	17	15	20	15	17	15	15	16	16	13	12	13	9
NO_11	R	0,027	0,408	0,265	0,303	0,179	0,045	0,265	0,264	0,041	0,381	-0,132	0,124	0,226	-0,03	-0,235	-0,193	-0,231	-0,503	0,109	0,214
	p	p=0,937	p=0,117	p=0,321	p=0,273	p=0,524	p=0,863	p=0,304	p=0,341	p=0,884	p=0,131	p=0,615	p=0,636	p=0,459	p=0,914	p=0,38	p=0,491	p=0,471	p=0,138	p=0,763	p=0,61
	N	11	16	16	15	15	17	17	15	15	17	17	17	13	15	16	15	12	10	10	8
NO_12	R	-0,014	0,375	<b>0,613**</b>	0,36	0,231	0,366	0,074	0,323	-0,154	0,108	0,086	-0,049	0,357	-0,034	-0,07	0,062	-0,319	-0,217	0,094	-0,283
	p	p=0,964	p=0,138	p=0,009	p=0,171	p=0,427	p=0,179	p=0,769	p=0,26	p=0,599	p=0,68	p=0,76	p=0,848	p=0,191	p=0,901	p=0,79	p=0,82	p=0,289	p=0,499	p=0,761	p=0,46
	N	13	17	17	16	14	15	18	14	14	17	15	18	15	16	17	16	13	12	13	9
NO_13	R	-0,049	0,477	-0,004	0,452	-0,182	0,132	0,284	0,247	0,182	0,29	0,215	0,256	0,31	0,136	-0,065	-0,076	-0,005	-0,182	0,155	0,119
	p	p=0,894	p=0,084	p=0,988	p=0,121	p=0,572	p=0,638	p=0,325	p=0,415	p=0,572	p=0,295	p=0,441	p=0,339	p=0,28	p=0,642	p=0,812	p=0,778	p=0,986	p=0,593	p=0,649	p=0,779
	N	10	14	14	13	12	15	14	13	12	15	15	16	14	14	16	16	13	11	11	8
NO_14	R	-0,187	0,221	0,395	0,022	0,14	0,476	0,177	0,322	-0,46	-0,224	-0,228	-0,057	0,068	-0,033	-0,104	-0,076	-0,412	-0,231	-0,223	-0,417
	p	p=0,582	p=0,428	p=0,145	p=0,94	p=0,665	p=0,1	p=0,513	p=0,308	p=0,133	p=0,405	p=0,414	p=0,823	p=0,81	p=0,9	p=0,69	p=0,778	p=0,162	p=0,471	p=0,464	p=0,265
	N	11	15	15	14	12	13	16	12	12	16	15	18	15	17	17	16	13	12	13	9
NO_15	R	0,316	0,023	0,092	0,418	-0,009	0,062	0,363	-0,014	-0,123	0,303	-0,022	0,164	-0,051	0,178	0,311	0,118	0,308	0,049	0,41	0,133
	p	p=0,374	p=0,934	p=0,753	p=0,177	p=0,979	p=0,834	p=0,183	p=0,966	p=0,719	p=0,315	p=0,939	p=0,529	p=0,864	p=0,543	p=0,224	p=0,664	p=0,331	p=0,88	p=0,186	p=0,732
	N	10	15	14	12	11	14	15	12	11	13	15	17	14	14	17	16	12	12	12	9
NO_16	R	0	-0,231	0,179	0,215	0,212	-0,473	-0,176	-0,282	-0,188	<b>-0,541*</b>	-0,441	-0,143	0,033	-0,391	0,074	0,091	-0,06	0,028	0,116	-0,25
	p	p=1	p=0,427	p=0,558	p=0,525	p=0,556	p=0,102	p=0,564	p=0,401	p=0,602	p=0,046	p=0,1	p=0,583	p=0,903	p=0,166	p=0,777	p=0,729	p=0,845	p=0,931	p=0,721	p=0,516
	N	8	14	13	11	10	13	13	11	10	14	15	17	16	14	17	17	13	12	12	9
NO_17	R	0	-0,056	-0,079	<b>0,76*</b>	0,433	0,441	0,317	0,43	-0,647	-0,242	0,041	-0,124	-0,266	-0,124	-0,211	-0,271	-0,175	-0,3	-0,298	-0,45
	p	p=1	p=0,863	p=0,828	p=0,011	p=0,244	p=0,151	p=0,292	p=0,214	p=0,083	p=0,426	p=0,893	p=0,649	p=0,404	p=0,687	p=0,469	p=0,328	p=0,587	p=0,37	p=0,347	p=0,224
	N	7	12	10	10	9	12	13	10	8	13	13	16	12	13	14	15	12	11	12	9
NO_18	R	0,4	0,515	0,579	<b>0,714*</b>	0,657	0,383	0,628	0,619	0,679	0,51	0,505	0,6	0,391	0,483	<b>0,706*</b>	0,517	0,455	0,517	<b>0,773**</b>	0,05
	p	p=0,6	p=0,087	p=0,062	p=0,047	p=0,156	p=0,308	p=0,052	p=0,102	p=0,094	p=0,109	p=0,137	p=0,051	p=0,235							

**Tabelle 31:** Korrelationen NO-Konzentration und GLY zu den jeweiligen Zeitpunkten.

		GLY_1	GLY_2	GLY_3	GLY_4	GLY_5	GLY_6	GLY_7	GLY_8	GLY_9	GLY_10	GLY_11	GLY_12	GLY_13	GLY_14	GLY_15	GLY_16	GLY_17	GLY_18	GLY_19	GLY_20
NO_1	R	-0,331	0,04	-0,067	-0,27	-0,087	-0,157	-0,288	-0,244	<b>-0,485*</b>	-0,119	-0,102	0,137	0,07	0,008	0,376	0,021	0,34	-0,139	0,039	-0,05
	p	p=0,114	p=0,843	p=0,73	p=0,173	p=0,672	p=0,465	p=0,146	p=0,221	p=0,014	p=0,59	p=0,668	p=0,576	p=0,782	p=0,974	p=0,151	p=0,94	p=0,28	p=0,701	p=0,901	p=0,898
	N	24	27	29	27	26	24	27	27	25	23	20	19	18	19	16	16	12	10	13	9
NO_2	R	0,134	0,133	0,131	0,145	0,162	0,149	0,122	-0,029	-0,06	-0,079	-0,11	-0,233	-0,147	-0,217	0,011	<b>-0,534*</b>	-0,445	-0,418	-0,427	-0,297
	p	p=0,533	p=0,499	p=0,499	p=0,471	p=0,44	p=0,488	p=0,544	p=0,885	p=0,776	p=0,715	p=0,634	p=0,323	p=0,549	p=0,357	p=0,966	p=0,027	p=0,147	p=0,201	p=0,128	p=0,405
	N	24	28	29	27	25	24	27	27	25	24	21	20	19	20	17	17	12	11	14	10
NO_3	R	-0,023	0,271	0,209	0,276	0,179	0,017	0,012	0,033	0,042	0,068	-0,195	0,013	-0,187	-0,216	-0,125	-0,406	0,07	-0,309	-0,473	-0,15
	p	p=0,918	p=0,181	p=0,296	p=0,172	p=0,403	p=0,939	p=0,955	p=0,875	p=0,847	p=0,769	p=0,438	p=0,958	p=0,474	p=0,39	p=0,657	p=0,119	p=0,829	p=0,385	p=0,102	p=0,7
	N	23	26	27	26	24	23	25	25	23	21	18	18	17	18	15	16	12	10	13	9
NO_4	R	-0,151	0,224	-0,083	0,156	0,18	0,175	0,102	-0,003	0,018	0,304	0,056	0,25	-0,053	-0,15	-0,163	-0,174	-0,084	-0,2	-0,288	0,309
	p	p=0,471	p=0,253	p=0,664	p=0,427	p=0,378	p=0,404	p=0,605	p=0,989	p=0,93	p=0,148	p=0,81	p=0,289	p=0,83	p=0,529	p=0,532	p=0,504	p=0,795	p=0,555	p=0,318	p=0,385
	N	25	28	30	28	26	25	28	28	26	24	21	20	19	20	17	17	12	11	14	10
NO_5	R	0,312	0,382	0,039	0,105	0,355	0,083	0,111	0,132	-0,105	0,14	-0,003	-0,057	-0,262	-0,251	-0,047	<b>-0,575*</b>	-0,413	<b>-0,609*</b>	-0,49	-0,236
	p	p=0,147	p=0,054	p=0,843	p=0,611	p=0,082	p=0,707	p=0,583	p=0,522	p=0,616	p=0,534	p=0,99	p=0,823	p=0,293	p=0,316	p=0,863	p=0,025	p=0,235	p=0,047	p=0,089	p=0,511
	N	23	26	28	26	25	23	27	26	25	22	20	18	18	18	16	15	10	11	13	10
NO_6	R	0,088	0,351	0,071	0,146	0,104	0,167	0,075	0,128	-0,117	0,1	-0,302	-0,272	-0,174	-0,018	0,081	-0,185	-0,249	-0,37	-0,187	-0,117
	p	p=0,69	p=0,079	p=0,721	p=0,478	p=0,622	p=0,436	p=0,708	p=0,526	p=0,578	p=0,649	p=0,195	p=0,26	p=0,491	p=0,94	p=0,766	p=0,492	p=0,436	p=0,293	p=0,54	p=0,765
	N	23	26	28	26	25	24	27	27	25	23	20	19	18	19	16	16	12	10	13	9
NO_7	R	0,262	0,279	-0,035	0,074	0,116	0,084	0,141	0,122	-0,115	0,276	0,368	0,34	0,264	0,424	0,175	0,407	0,182	0,391	0,418	<b>0,733*</b>
	p	p=0,24	p=0,176	p=0,863	p=0,724	p=0,59	p=0,703	p=0,484	p=0,553	p=0,585	p=0,214	p=0,11	p=0,168	p=0,289	p=0,079	p=0,517	p=0,132	p=0,614	p=0,235	p=0,155	p=0,016
	N	22	25	27	25	24	23	27	26	25	22	20	18	18	18	16	15	10	11	13	10
NO_8	R	0,259	<b>0,409*</b>	0,102	0,146	0,142	0,088	0,134	0,27	-0,13	<b>0,439*</b>	0,144	0,102	0,33	<b>0,585*</b>	0,266	<b>0,532*</b>	0,296	0,336	0,376	-0,018
	p	p=0,257	p=0,047	p=0,621	p=0,496	p=0,527	p=0,69	p=0,522	p=0,181	p=0,546	p=0,041	p=0,557	p=0,687	p=0,196	p=0,011	p=0,319	p=0,041	p=0,377	p=0,312	p=0,185	p=0,96
	N	21	26	24	24	22	23	25	26	24	22	19	18	17	18	16	15	11	11	14	10
NO_9	R	0,055	0,154	-0,212	-0,191	-0,211	0,041	0,103	0,01	0,004	0,245	-0,043	-0,335	-0,242	<b>-0,47*</b>	<b>-0,575*</b>	-0,397	-0,41	-0,482	-0,421	-0,224
	p	p=0,814	p=0,473	p=0,298	p=0,37	p=0,333	p=0,854	p=0,618	p=0,96	p=0,985	p=0,26	p=0,854	p=0,161	p=0,319	p=0,042	p=0,016	p=0,128	p=0,21	p=0,133	p=0,152	p=0,533
	N	21	24	26	24	23	23	26	26	26	23	21	19	19	19	17	16	11	11	13	10
NO_10	R	0,386	0,235	0,032	0,052	0,105	0,274	0,249	0,326	0,014	0,339	-0,018	-0,287	0,277	0,123	0,03	0,018	-0,219	-0,355	-0,354	-0,139
	p	p=0,103	p=0,305	p=0,884	p=0,823	p=0,668	p=0,229	p=0,263	p=0,129	p=0,95	p=0,133	p=0,945	p=0,264	p=0,299	p=0,639	p=0,914	p=0,95	p=0,518	p=0,285	p=0,214	p=0,701
	N	19	21	23	21	19	21	22	23	22	21	18	17	16	17	15	15	11	11	14	10
NO_11	R	0,053	0,029	0,001	-0,374	-0,013	-0,189	-0,114	-0,139	-0,302	0,067	-0,023	-0,04	0,163	-0,211	-0,089	-0,204	0,122	-0,317	-0,091	0,133
	p	p=0,846	p=0,906	p=0,997	p=0,104	p=0,957	p=0,453	p=0,622	p=0,548	p=0,172	p=0,779	p=0,925	p=0,874	p=0,531	p=0,401	p=0,752	p=0,483	p=0,738	p=0,406	p=0,79	p=0,732
	N	16	20	20	20	19	18	21	21	22	20	20	18	17	18	15	14	10	9	11	9
NO_12	R	0,026	0,082	-0,018	-0,156	-0,043	-0,042	-0,103	-0,075	-0,304	-0,002	-0,172	-0,16	0,249	0,176	0,238	0,356	0,096	0,173	0,189	0,273
	p	p=0,922	p=0,74	p=0,943	p=0,523	p=0,879	p=0,874	p=0,683	p=0,759	p=0,207	p=0,994	p=0,51	p=0,526	p=0,335	p=0,484	p=0,394	p=0,176	p=0,78	p=0,612	p=0,517	p=0,446
	N	16	19	19	15	17	17	18	19	19	18	17	18	17	18	15	16	11	11	14	10
NO_13	R	0,143	0,137	-0,013	0,118	0,247	0,332	0,316	0,086	0,03	0,44	0,315	0,003	0,342	0,106	-0,196	-0,055	-0,21	-0,067	-0,128	0,31
	p	p=0,612	p=0,599	p=0,959	p=0,653	p=0,356	p=0,208	p=0,216	p=0,735	p=0,906	p=0,088	p=0,235	p=0,991	p=0,195	p=0,696	p=0,483	p=0,852	p=0,536	p=0,855	p=0,709	p=0,456
	N	15	17	17	17	16	16	18	18	18	16	16	16	16	15	14	11	10	10	11	8
NO_14	R	-0,121	0,171	0,065	0,1	-0,159	0,241	0,19	0,072	0,077	0,166	-0,2	-0,458	-0,121	-0,067	-0,37	-0,097	-0,364	-0,3	-0,371	-0,35
	p	p=0,656	p=0,496	p=0,798	p=0,693	p=0,571	p=0,368	p=0,465	p=0,77	p=0,76	p=0,525	p=0,458	p=0,064	p=0,656	p=0,791	p=0,175	p=0,721	p=0,27	p=0,37	p=0,212	p=0,356
	N	16	18	18	18	15	16	17	19	18	17	16	17	16	18	15	16	11	11	13	9
NO_15	R	0,482	0,254	0,077	<b>0,537*</b>	<b>0,62*</b>	0,343	<b>0,551*</b>	0,434	<b>0,583*</b>	<b>0,628**</b>	0,485	0,35	0,168	0,134	-0,105	-0,115	-0,232	0	-0,091	0,083
	p	p=0,069	p=0,326	p=0,768	p=0,026	p=0,014	p=0,211	p=0,022	p=0,072	p=0,011	p=0,009	p=0,057	p=0,184	p=0,534	p=0,609	p=0,708	p=0,672	p=0,492	p=1	p=0,778	p=0,831
	N	15	17	17	17	15	15	17	18	18	16	16	16	16	17	15	16	11	11	12	9
NO_16	R	0,09	0,027	-0,191	<b>0,518*</b>	0,35	0,451	0,44	0,235	<b>0,546*</b>	<b>0,568*</b>	0,275	0,332	0,326	0,184	0,339	0,004	0,087	0,103	0,186	0,357
	p	p=0,759	p=0,918	p=0,478	p=0,048	p=0,265	p=0,106	p=0,115	p=0,38	p=0,035	p=0,027	p=0,342	p=0,226	p=0,255	p=0,495	p=0,236	p=0,99	p=0,8	p=0,777	p=0,564	p=0,385
	N	14	17	16	15	12	14	14	16	15	15	14	15	14	16	14	15	11	10	12	8
NO_17	R	-0,035	-0,079	-0,2	0,236	0,14	0,13	0,26	0,153	0,214	0,454	0,244	0	0,496	0,399	-0,179	0,186	0,164	0,261	0,109	0,183
	p	p=0,914	p=0,781	p=0,493	p=0,398	p=0,665	p=0,659	p=0,37	p=0,572	p=0,443	p=0,089	p=0,401	p=1	p=0,085	p=0,126	p=0,559	p=0,508	p=0,63	p=0,467	p=0,737	p=0,637
	N	12	15	14	15	12	14	14	16	15	15	14	15	13	16	13	15	11	10	12	9
NO_18	R	<b>0,857**</b>	<b>0,609*</b>	0,155	0,1	0,15	0,188	0,214	0,373	0,2	0,241	0,327	0,427	-0,064	0,255	0,096	0,042	0,226	-0,152	0,014	-0,024
	p	p=0,007	p=0,047	p=0,65	p=0,77	p=0,7	p=0,603	p=0,527	p=0,259	p=0,555	p=0,474	p=0,326	p=0,19	p=0,852	p=0,45	p=0,78	p=0,897	p=0,559	p=0,676	p=0,968	p=0,955
	N	8	11	11	11	9	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	9	10	11	8
NO_19	R	0,042	-0,099	-0,148	-0,429	-0,406	-0,406	-0,193	-0,275	-0,154	-0,195	-0,531	-0,374	-0,481	-0,319	-0,074	-0,266	-0,442	-0,427	-0,127	-0,633
	p	p=0,907	p=0,748	p=0,629	p=0,144	p=0,244	p=0,191	p=0,549	p=0,364	p=0,633	p=0,523	p=0,075	p=0,209	p=0,114	p=0,289	p=0,82	p=0,358	p=0,174	p=0,19	p=0,68	p=0,067
	N	10	13	13	13	10	12	12	13	12	13	12	13	12	13	12	14	11	11	13	9
NO_20	R	0,393	0,05	0,083	-0,1	0,5	0,286	0,586	0,6	0,6	0,527	0,433	0,25	0,276	0,333	-0,018	0,394	0,429	0,4	0,433	0,071

**Tabelle 32: Korrelationen NO-Konzentration und GLU zu den jeweiligen Zeitpunkten.**

		GLU_1	GLU_2	GLU_3	GLU_4	GLU_5	GLU_6	GLU_7	GLU_8	GLU_9	GLU_10	GLU_11	GLU_12	GLU_13	GLU_14	GLU_15	GLU_16	GLU_17	GLU_18	GLU_19	GLU_20
NO_1	R	-0,018	-0,043	<b>-0,525*</b>	-0,102	0,029	0,058	-0,202	-0,073	-0,273	-0,377	-0,028	-0,102	0,296	-0,404	0,209	-0,133	0,036	-0,25	-0,2	-0,086
	p	p=0,938	p=0,848	p=0,01	p=0,628	p=0,895	p=0,797	p=0,368	p=0,734	p=0,208	p=0,111	p=0,909	p=0,687	p=0,377	p=0,135	p=0,537	p=0,68	p=0,915	p=0,589	p=0,58	p=0,872
	N	22	22	23	25	23	22	22	24	23	19	19	18	11	15	11	12	11	7	10	6
NO_2	R	0,111	0,025	-0,022	0,177	0,304	-0,068	0,297	0,046	-0,079	0,012	-0,281	-0,101	-0,369	0,277	0,364	0,157	0,137	-0,048	0,127	-0,029
	p	p=0,632	p=0,911	p=0,922	p=0,409	p=0,169	p=0,771	p=0,119	p=0,833	p=0,726	p=0,96	p=0,244	p=0,69	p=0,264	p=0,3	p=0,272	p=0,609	p=0,689	p=0,911	p=0,709	p=0,957
	N	21	22	22	24	22	21	21	23	22	19	19	18	11	16	11	13	11	8	11	6
NO_3	R	-0,411	-0,177	-0,099	0,202	0,4	-0,142	0,129	-0,11	-0,212	-0,059	-0,456	0,112	-0,255	0,149	<b>0,745*</b>	-0,055	<b>0,773**</b>	0,071	-0,103	<b>0,829*</b>
	p	p=0,072	p=0,454	p=0,67	p=0,355	p=0,073	p=0,549	p=0,589	p=0,627	p=0,355	p=0,823	p=0,066	p=0,68	p=0,476	p=0,628	p=0,013	p=0,873	p=0,005	p=0,879	p=0,777	p=0,042
	N	20	20	21	23	21	20	20	22	21	17	17	16	10	13	10	11	11	7	10	6
NO_4	R	-0,012	0,066	-0,071	0,386	<b>0,487*</b>	-0,238	0,257	-0,107	-0,042	-0,081	-0,16	0,257	-0,173	-0,037	0,327	-0,176	0,482	0	-0,455	0,029
	p	p=0,956	p=0,77	p=0,747	p=0,057	p=0,018	p=0,286	p=0,248	p=0,617	p=0,851	p=0,743	p=0,514	p=0,303	p=0,611	p=0,892	p=0,326	p=0,565	p=0,133	p=1	p=0,16	p=0,957
	N	22	22	23	25	23	22	22	24	23	19	19	18	11	16	11	13	11	8	11	6
NO_5	R	-0,029	0,127	-0,046	0,28	0,433	-0,138	0,352	0,168	0,02	0,074	-0,346	-0,154	-0,251	-0,224	0,248	-0,305	0,214	0,143	0,018	-0,143
	p	p=0,9	p=0,584	p=0,84	p=0,184	p=0,05	p=0,551	p=0,108	p=0,443	p=0,929	p=0,779	p=0,16	p=0,585	p=0,457	p=0,441	p=0,489	p=0,361	p=0,61	p=0,736	p=0,96	p=0,787
	N	21	21	22	24	21	21	22	23	23	17	18	15	11	14	10	11	8	10	10	6
NO_6	R	0,199	0,127	0,001	<b>0,558**</b>	<b>0,585**</b>	-0,142	0,356	0,211	0,382	<b>0,472*</b>	0,389	0,422	0,061	-0,154	0,445	0,15	0,364	0	-0,224	0,257
	p	p=0,401	p=0,593	p=0,996	p=0,006	p=0,005	p=0,538	p=0,113	p=0,334	p=0,079	p=0,048	p=0,111	p=0,092	p=0,868	p=0,599	p=0,17	p=0,659	p=0,272	p=1	p=0,533	p=0,623
	N	20	20	21	23	21	21	21	23	22	18	18	17	10	14	11	11	11	7	10	6
NO_7	R	0,287	-0,159	-0,127	0,305	0,06	<b>-0,539*</b>	0,098	-0,125	0,097	0,218	-0,259	0,214	-0,446	0,07	-0,248	0,547	0,214	-0,238	0,2	0,657
	p	p=0,219	p=0,502	p=0,584	p=0,157	p=0,801	p=0,012	p=0,663	p=0,571	p=0,66	p=0,4	p=0,299	p=0,443	p=0,169	p=0,811	p=0,489	p=0,082	p=0,61	p=0,57	p=0,58	p=0,156
	N	20	20	21	23	20	21	22	23	23	17	18	15	11	14	10	11	8	10	10	6
NO_8	R	0,07	-0,017	0,082	0,244	0,433	0,024	0,231	0,132	0,382	<b>0,558*</b>	0,282	0,453	-0,173	0,231	-0,533	0,06	0,297	0,167	0,191	0,2
	p	p=0,762	p=0,942	p=0,717	p=0,25	p=0,05	p=0,918	p=0,313	p=0,538	p=0,08	p=0,013	p=0,273	p=0,078	p=0,611	p=0,408	p=0,139	p=0,854	p=0,405	p=0,693	p=0,574	p=0,704
	N	21	21	22	24	21	21	21	24	22	19	17	16	11	15	9	12	10	8	11	6
NO_9	R	0,109	0,184	0,407	-0,023	0,354	0,172	<b>0,52*</b>	0,318	<b>0,454*</b>	<b>0,529*</b>	0,059	0,309	0,228	0,375	0,4	-0,298	-0,006	0,476	0,418	-0,371
	p	p=0,647	p=0,437	p=0,067	p=0,919	p=0,106	p=0,444	p=0,016	p=0,139	p=0,03	p=0,024	p=0,811	p=0,228	p=0,5	p=0,169	p=0,223	p=0,347	p=0,987	p=0,233	p=0,229	p=0,468
	N	20	20	21	22	22	22	21	23	23	18	19	17	11	15	11	12	10	8	10	6
NO_10	R	0,403	0,242	<b>0,601**</b>	<b>0,639**</b>	<b>0,79**</b>	0,28	<b>0,742**</b>	0,395	<b>0,858**</b>	<b>0,699**</b>	<b>0,618*</b>	<b>0,771**</b>	0,371	0,204	0,5	-0,312	0,217	0,095	-0,118	0,143
	p	p=0,087	p=0,318	p=0,005	p=0,002	p=0	p=0,245	p=0	p=0,069	p=0	p=0,001	p=0,011	p=0,001	p=0,291	p=0,505	p=0,17	p=0,324	p=0,576	p=0,823	p=0,729	p=0,787
	N	19	19	20	21	18	19	18	22	20	16	16	15	10	13	9	12	9	8	11	6
NO_11	R	0,175	<b>0,557*</b>	<b>0,66**</b>	0,424	<b>0,698**</b>	0,364	<b>0,489*</b>	<b>0,602**</b>	<b>0,671**</b>	<b>0,671**</b>	<b>0,488*</b>	<b>0,668**</b>	0,565	0,264	0,518	-0,542	0,006	-0,214	0,143	0,257
	p	p=0,533	p=0,031	p=0,004	p=0,09	p=0,001	p=0,151	p=0,039	p=0,008	p=0,002	p=0,006	p=0,04	p=0,005	p=0,07	p=0,362	p=0,102	p=0,085	p=0,987	p=0,645	p=0,736	p=0,623
	N	15	15	17	17	18	17	18	18	19	15	18	16	11	14	11	11	10	7	8	6
NO_12	R	0,408	0,021	0,191	0,105	0,297	-0,018	0,306	-0,037	0,45	0,179	0,338	0,365	-0,061	-0,246	0,006	-0,508	0	0,143	-0,145	-0,486
	p	p=0,132	p=0,94	p=0,478	p=0,687	p=0,303	p=0,95	p=0,249	p=0,884	p=0,061	p=0,506	p=0,2	p=0,165	p=0,868	p=0,396	p=0,987	p=0,092	p=1	p=0,736	p=0,67	p=0,329
	N	15	15	16	17	14	15	16	18	18	16	16	16	10	14	10	12	9	11	11	6
NO_13	R	<b>0,534*</b>	0,473	<b>0,792**</b>	<b>0,509*</b>	<b>0,641**</b>	0,263	<b>0,557*</b>	0,218	<b>0,703**</b>	<b>0,679**</b>	<b>0,603*</b>	<b>0,762**</b>	0,483	<b>0,605*</b>	0,358	0,096	0,37	-0,143	0,233	0,657
	p	p=0,049	p=0,088	p=0	p=0,044	p=0,007	p=0,324	p=0,031	p=0,4	p=0,002	p=0,005	p=0,01	p=0,001	p=0,132	p=0,028	p=0,31	p=0,78	p=0,293	p=0,76	p=0,546	p=0,156
	N	14	14	15	16	16	16	15	17	17	15	17	16	11	13	10	11	10	7	9	6
NO_14	R	0,057	-0,068	0,343	0,029	0,445	0,158	<b>0,642*</b>	0,045	<b>0,538*</b>	0,336	0,191	0,361	0,067	0,05	<b>0,648*</b>	-0,434	0,317	0,286	-0,027	0,086
	p	p=0,846	p=0,817	p=0,211	p=0,914	p=0,128	p=0,589	p=0,01	p=0,863	p=0,026	p=0,24	p=0,478	p=0,187	p=0,854	p=0,859	p=0,043	p=0,158	p=0,406	p=0,493	p=0,937	p=0,872
	N	14	14	15	16	13	14	15	17	17	14	16	15	10	15	10	12	9	8	11	6
NO_15	R	0,164	-0,182	0,07	-0,027	-0,126	-0,421	0,129	-0,486	0,05	0,203	-0,007	0,261	0,108	0,25	-0,173	0,451	-0,273	-0,214	<b>0,745*</b>	0,486
	p	p=0,631	p=0,593	p=0,829	p=0,929	p=0,681	p=0,152	p=0,674	p=0,078	p=0,859	p=0,505	p=0,98	p=0,348	p=0,799	p=0,409	p=0,612	p=0,164	p=0,446	p=0,61	p=0,013	p=0,329
	N	11	11	12	13	13	13	13	14	15	13	15	15	8	13	11	11	10	8	10	6
NO_16	R	-0,046	-0,063	-0,322	0,291	-0,14	-0,403	-0,282	-0,275	-0,14	-0,218	-0,042	0,225	-0,209	-0,297	-0,1	0,329	0,224	0,679	-0,067	0,1
	p	p=0,894	p=0,846	p=0,308	p=0,334	p=0,665	p=0,194	p=0,401	p=0,341	p=0,648	p=0,455	p=0,887	p=0,42	p=0,589	p=0,325	p=0,798	p=0,297	p=0,533	p=0,094	p=0,855	p=0,873
	N	11	12	12	13	12	12	11	14	13	14	14	15	9	13	9	12	10	7	10	5
NO_17	R	-0,433	-0,2	0,064	0,118	-0,067	-0,225	0,285	-0,354	0,018	-0,091	-0,308	0,287	0,084	0,565	-0,067	0,224	0,103	-0,071	-0,006	0,6
	p	p=0,244	p=0,58	p=0,853	p=0,729	p=0,855	p=0,532	p=0,425	p=0,259	p=0,958	p=0,79	p=0,331	p=0,366	p=0,844	p=0,07	p=0,865	p=0,484	p=0,777	p=0,867	p=0,987	p=0,208
	N	9	10	11	11	10	10	12	12	11	11	12	12	8	11	9	12	10	8	10	6
NO_18	R	0,643	-0,429	-0,15	-0,358	-0,15	-0,393	-0,3	-0,122	0,042	0,564	0,127	0,467	-0,324	0,517	-0,143	0,311	0,024	0,381	0,667	0,143
	p	p=0,119	p=0,289	<																	



**Tabelle 33: Korrelationen NO-Konzentration und LKT zu den jeweiligen Zeitpunkten.**

		LKT_1	LKT_2	LKT_3	LKT_4	LKT_5	LKT_6	LKT_7	LKT_8	LKT_9	LKT_10	LKT_11	LKT_12	LKT_13	LKT_14	LKT_15	LKT_16	LKT_17	LKT_18	LKT_19	LKT_20
NO_1	R	-0,043	-0,139	-0,213	-0,093	0,072	-0,174	<b>-0,383*</b>	-0,088	-0,311	<b>-0,477*</b>	-0,375	-0,115	-0,118	-0,214	-0,311	-0,192	-0,082	-0,227	-0,231	<b>-0,778*</b>
	p	p=0,828	p=0,464	p=0,268	p=0,659	p=0,722	p=0,439	p=0,04	p=0,683	p=0,148	p=0,025	p=0,114	p=0,651	p=0,653	p=0,366	p=0,242	p=0,529	p=0,762	p=0,502	p=0,471	p=0,014
	N	28	30	29	25	27	22	29	24	23	22	19	18	17	20	16	13	16	11	12	9
NO_2	R	0,167	-0,057	-0,048	-0,066	-0,016	-0,039	0,073	-0,164	0,058	-0,272	-0,153	-0,264	-0,119	-0,012	-0,083	-0,279	-0,436	-0,168	-0,187	0,146
	p	p=0,396	p=0,761	p=0,807	p=0,755	p=0,937	p=0,863	p=0,707	p=0,443	p=0,797	p=0,209	p=0,52	p=0,274	p=0,639	p=0,96	p=0,75	p=0,279	p=0,092	p=0,602	p=0,541	p=0,688
	N	28	31	29	25	26	22	29	24	22	23	20	19	18	21	17	14	16	12	13	10
NO_3	R	-0,247	-0,041	0,025	0,045	0,056	0,125	0,15	-0,082	0,057	0,135	-0,194	-0,297	-0,196	-0,066	-0,2	-0,238	-0,161	-0,491	0,203	0,285
	p	p=0,235	p=0,841	p=0,902	p=0,839	p=0,795	p=0,6	p=0,464	p=0,724	p=0,811	p=0,581	p=0,471	p=0,264	p=0,483	p=0,794	p=0,493	p=0,457	p=0,567	p=0,125	p=0,527	p=0,458
	N	25	27	26	23	24	20	26	21	20	19	16	16	15	18	14	12	15	12	12	9
NO_4	R	-0,185	-0,082	-0,024	0,107	0,068	-0,052	-0,034	-0,031	0,076	-0,008	-0,093	0,058	-0,41	-0,079	-0,337	0,09	-0,035	-0,462	0,077	0,322
	p	p=0,338	p=0,661	p=0,9	p=0,604	p=0,736	p=0,814	p=0,856	p=0,884	p=0,73	p=0,971	p=0,698	p=0,814	p=0,091	p=0,735	p=0,186	p=0,759	p=0,897	p=0,131	p=0,803	p=0,364
	N	29	31	30	26	27	23	30	25	23	23	20	19	18	21	17	14	16	12	13	10
NO_5	R	-0,152	-0,213	-0,12	-0,328	-0,094	-0,15	-0,242	-0,255	-0,054	-0,186	-0,301	-0,193	-0,176	-0,158	-0,085	-0,238	-0,165	-0,224	-0,327	-0,365
	p	p=0,448	p=0,267	p=0,541	p=0,118	p=0,654	p=0,516	p=0,214	p=0,24	p=0,813	p=0,431	p=0,21	p=0,474	p=0,498	p=0,531	p=0,753	p=0,457	p=0,59	p=0,484	p=0,326	p=0,3
	N	27	29	28	24	25	21	28	23	22	20	19	16	17	18	16	12	13	12	11	10
NO_6	R	-0,049	0,11	0,034	0,066	0,191	-0,067	-0,06	0,037	0,031	-0,014	-0,207	0,039	0,021	-0,208	0,222	0,406	0,089	0,227	0,112	-0,285
	p	p=0,811	p=0,576	p=0,865	p=0,766	p=0,36	p=0,768	p=0,76	p=0,868	p=0,891	p=0,951	p=0,411	p=0,881	p=0,94	p=0,393	p=0,427	p=0,191	p=0,752	p=0,502	p=0,729	p=0,458
	N	26	28	27	23	25	22	28	23	22	21	18	17	16	19	15	12	15	11	12	9
NO_7	R	0,15	0,157	0,22	0,183	0,249	-0,211	0,068	0,026	0,347	0,056	0,079	0,187	0,304	0,123	0,496	0,497	0,033	0,392	0,209	0,353
	p	p=0,464	p=0,426	p=0,271	p=0,404	p=0,24	p=0,358	p=0,731	p=0,907	p=0,113	p=0,816	p=0,748	p=0,488	p=0,236	p=0,627	p=0,051	p=0,101	p=0,915	p=0,208	p=0,537	p=0,318
	N	26	28	27	23	24	21	28	23	22	20	19	16	17	18	16	12	13	12	11	10
NO_8	R	-0,06	0,045	0,187	0,043	0,263	0,096	0,067	0,122	0,183	0,254	0,357	0,299	0,248	0,276	<b>0,554*</b>	0,549	0,1	0,371	0,495	-0,164
	p	p=0,774	p=0,825	p=0,359	p=0,848	p=0,225	p=0,679	p=0,739	p=0,571	p=0,427	p=0,255	p=0,146	p=0,243	p=0,338	p=0,254	p=0,032	p=0,052	p=0,723	p=0,236	p=0,086	p=0,65
	N	25	27	26	22	23	21	27	24	21	22	18	17	17	19	15	13	15	12	13	10
NO_9	R	0,133	-0,055	0,26	0,172	0,183	-0,051	0,036	-0,011	0,218	0,125	-0,076	0,048	-0,014	-0,013	0,093	-0,055	-0,018	-0,021	0,035	0,122
	p	p=0,527	p=0,784	p=0,2	p=0,443	p=0,393	p=0,825	p=0,857	p=0,959	p=0,317	p=0,58	p=0,75	p=0,851	p=0,955	p=0,957	p=0,724	p=0,859	p=0,95	p=0,948	p=0,914	p=0,738
	N	25	27	26	22	24	21	28	23	23	22	20	18	18	20	17	13	15	12	12	10
NO_10	R	-0,016	0,277	0,334	0,382	0,283	0,214	0,127	0,084	0,172	0,444	0,335	0,291	0,138	0,169	0,363	0,357	0,13	-0,287	0,077	0,316
	p	p=0,944	p=0,191	p=0,119	p=0,106	p=0,241	p=0,379	p=0,562	p=0,716	p=0,482	p=0,05	p=0,189	p=0,292	p=0,61	p=0,516	p=0,203	p=0,231	p=0,659	p=0,366	p=0,812	p=0,374
	N	22	24	23	19	19	19	23	21	19	20	17	15	16	17	14	13	14	12	12	10
NO_11	R	0,02	0,035	0,212	0,15	0,309	-0,156	-0,08	-0,075	-0,096	0,184	-0,018	0,173	0,05	-0,076	0,043	-0,282	0,033	-0,418	-0,285	0,017
	p	p=0,935	p=0,88	p=0,355	p=0,553	p=0,173	p=0,564	p=0,717	p=0,759	p=0,686	p=0,45	p=0,94	p=0,507	p=0,854	p=0,756	p=0,879	p=0,401	p=0,911	p=0,229	p=0,425	p=0,966
	N	20	21	21	18	21	16	23	19	20	19	19	17	16	19	15	13	14	10	10	9
NO_12	R	-0,216	0,104	0,244	0,255	0,233	0,292	-0,211	0,147	0,153	0,147	0,122	0,286	0,094	0,19	0,141	<b>0,555*</b>	0,495	0,245	0,462	-0,146
	p	p=0,39	p=0,663	p=0,301	p=0,323	p=0,386	p=0,311	p=0,387	p=0,573	p=0,572	p=0,587	p=0,652	p=0,283	p=0,729	p=0,45	p=0,616	p=0,049	p=0,072	p=0,443	p=0,131	p=0,688
	N	18	20	20	17	16	14	19	17	16	16	16	16	16	18	15	13	14	12	12	10
NO_13	R	0,262	0,265	0,286	0,314	0,167	-0,191	0,223	-0,026	0,25	0,376	0,311	0,294	0,194	0,208	0,343	0,266	0,011	-0,155	0,191	<b>0,753*</b>
	p	p=0,327	p=0,287	p=0,25	p=0,254	p=0,522	p=0,513	p=0,359	p=0,922	p=0,35	p=0,151	p=0,242	p=0,269	p=0,456	p=0,409	p=0,211	p=0,404	p=0,97	p=0,65	p=0,574	p=0,019
	N	16	18	18	15	17	14	19	16	16	16	16	16	17	18	15	12	15	11	11	9
NO_14	R	-0,091	0,1	0,358	0,282	0,159	0,156	-0,036	0,042	0,314	0,293	-0,085	-0,032	0,018	0,042	0,244	0,308	0,156	0,042	0,245	0,097
	p	p=0,729	p=0,684	p=0,132	p=0,273	p=0,571	p=0,594	p=0,887	p=0,874	p=0,254	p=0,289	p=0,753	p=0,905	p=0,948	p=0,868	p=0,362	p=0,306	p=0,594	p=0,897	p=0,443	p=0,789
	N	17	19	19	17	15	14	18	17	15	15	16	16	16	18	16	13	14	12	12	10
NO_15	R	0,364	0,321	0,426	0,35	-0,029	-0,121	0,112	-0,289	<b>0,626*</b>	0,349	0,345	0,084	0,257	0,223	0,434	0,175	0,029	0,035	0,168	0,59
	p	p=0,182	p=0,209	p=0,089	p=0,201	p=0,919	p=0,694	p=0,657	p=0,296	p=0,017	p=0,221	p=0,208	p=0,766	p=0,355	p=0,389	p=0,106	p=0,587	p=0,923	p=0,914	p=0,602	p=0,073
	N	15	17	17	15	15	13	18	15	14	14	15	15	15	17	15	12	14	12	12	10
NO_16	R	-0,418	0,107	-0,14	0,167	-0,433	-0,273	-0,206	-0,295	-0,385	-0,088	-0,335	-0,127	-0,284	-0,283	-0,033	0,206	0,048	0,045	0,112	-0,31
	p	p=0,137	p=0,684	p=0,606	p=0,568	p=0,14	p=0,391	p=0,444	p=0,286	p=0,194	p=0,756	p=0,242	p=0,652	p=0,305	p=0,27	p=0,911	p=0,499	p=0,864	p=0,894	p=0,729	p=0,417
	N	14	17	16	14	13	12	16	15	13	15	14	15	15	17	14	13	15	11	12	9
NO_17	R	-0,225	0,007	0,354	0,544	0,064	-0,021	0,301	-0,064	0,382	0,538	0,259	0,099	-0,044	0,177	0,322	0,035	-0,242	-0,345	0,082	0,298
	p	p=0,459	p=0,98	p=0,215	p=0,055	p=0,853	p=0,948	p=0,296	p=0,829	p=0,247	p=0,058	p=0,394	p=0,748	p=0,887	p=0,528	p=0,308	p=0,914	p=0,426	p=0,298	p=0,811	p=0,403
	N	13	15	14	13	11	12	14	14	11	13	13	13	13	15	12	12	13	11	11	10
NO_18	R	0,381	<b>0,618*</b>	<b>0,809**</b>	0,65	<b>0,75*</b>	0,31	0,168	0,4	0,429	<b>0,721*</b>	<b>0,753*</b>	0,617	<b>0,618*</b>	0,524	<b>0,806**</b>	<b>0,714*</b>	0,164	0,518	0,473	-0,083
	p	p=0,352	p=0,043	p=0,003	p=0,058	p=0,02	p=0,456	p=0,602	p=0,286	p=0,337	p=0,019	p=0,019	p=0,077	p=0,043	p=0,098	p=0,005	p=0,047	p=0,631	p=0,102	p=0,142	p=0,831
	N	8	11	11	9	9	8	12	9	7	10	9	9	11	11	10	8	11	11	11	9
NO_19	R	0,224	-0,044	-0,126	-0,245	-0,05	-0,139	-0,322	0,055	-0,619	-0,245	-0,243	-0,042	-0,308	-0,536	-0,064	-0,067	-0,112	0,231	-0,217	<b>-0,821**</b>
	p	p=0,533	p=0,887	p=0,681	p=0,467	p=0,898	p=0,701	p=0,308	p=0,873	p=0,102	p=0,467	p=0,498	p=0,907	p=0,331	p=0,073	p=0,853	p=0,855	p=0,729	p=0,471	p=0,499	p=0,004
	N	10	13	13	11	9	10	12	11	8	11	10	10	12	12	11	10	12	12	12	10
NO_20	R	-0,214	-0,083	0,042	0	0,095	-0,5	-0,273	-0,619	-0,143	0,1	0,18	0,024	-0,233	-0,201	-0,017	-0,714	-0,667	-0,6	-0,633	0

## **Erklärung**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Katja Dittmann

## **Danksagung**

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Deinsberger möchte ich für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, für seine immer hilfsbereite Betreuung als Doktorvater und für alle wertvollen Anregungen beim Erstellen dieser Arbeit sehr herzlich danken.

Ebenso bedanken möchte ich mich bei all jenen Menschen, die mir nahe stehen, ob verwandtschaftlich oder freundschaftlich, und die durch ihre Unterstützung ihren Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben.

K. Dittmann: Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf der NO-Metabolitenkonzentration im cerebralen Mikrodialysat bei 34 Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung

Einleitung: Der cerebrale Vasospasmus stellt eine der Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität nach einer Subarachnoidalblutung dar. NO scheint sowohl an morphologischen Veränderungen als auch an der gestörten Vasomotorik der cerebralen Gefäße nach einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung wesentlich beteiligt. Im cerebralen Mikrodialysat von Patienten mit Subarachnoidalblutung wurden die NO-Metaboliten postoperativ im Zeitverlauf ermittelt, um Unterschiede zwischen der Gruppe der Patienten mit Vasospasmus und den Patienten ohne Vasospasmus feststellen zu können.

Material und Methodik: 34 Patienten mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung (18 Frauen sowie 16 Männer, Durchschnittsalter 55 Jahre) wurden in die Studie aufgenommen. Der Gruppe mit Vasospasmus zugehörig (18 Patienten) galten Patienten, bei denen klinisch ein verzögertes neurologisches Defizit sowie Erhöhungen der mittleren cerebralen Flussgeschwindigkeit über 150 cm/sec vorlagen. Das cerebrale Mikrodialysat wurde postoperativ in regelmäßigen Intervallen gesammelt und ausgewertet. Die Konzentration der NO-Metaboliten wurde anhand eines Test Assay ermittelt. Zeitgleich wurden im Mikrodialysat die Messwerte von Markern des cerebralen Energiemetabolismus (Laktat, Pyruvat und Glucose) und Markern des neuronalen Untergangs (Glutamat und Glycerin) bestimmt.

Ergebnisse: In der cerebralen NO-Metabolitenkonzentration konnte im Zeitverlauf kein längeranhaltender signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Vasospasmus gezeigt werden. NO wird in dieser Studie in gleicher Konzentration in derjenigen Patientengruppe produziert, die im Verlauf keinen Vasospasmus entwickelt. Zwischen NO und Pyruvat, NO und Glucose sowie NO und Glycerin konnte im Zeitverlauf ein signifikant bis hochsignifikant direkt proportionaler Zusammenhang gezeigt werden, zwischen NO und Glutamat ein signifikant bis hochsignifikant umgekehrt proportionaler Zusammenhang.

Schlussfolgerung: Die Studie legt nahe, dass nach einer SAB initial weder ein lokaler NO-Mangel noch eine spätere Überproduktion vorliegt. Eine vermehrte lokale NO-Produktion und folglich verstärkte Peroxynitritbildung kann somit nicht als Hauptfaktor in der Pathogenese des Vasospasmus angesehen werden. Eine parallele Erhebung cerebraler Metaboliten gibt differenzierte Aufschlüsse über den lokalen cerebralen Metabolismus eines geschädigten Areals.

K. Dittmann: Study concerning the time course of concentration of nitric oxide metabolites in 34 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH)

Introduction: Cerebral vasospasm is one of the main causes for morbidity and mortality after subarachnoid hemorrhage (SAH). Nitric oxide is considered to be playing a major part in causing morphological changes and disturbed basal autoregulation of cerebral vessels after subarachnoid hemorrhage. Nitric oxide metabolites were measured postoperatively in time course in cerebral microdialysate of patients with subarachnoid hemorrhage to be able to determine differences between the patient group with vasospasm and the patients without vasospasm.

Methods: 34 patients with subarachnoid hemorrhage (18 women and 16 men, mean age 55 years) were included in this study. Patients belonging to the group developing vasospasm all showed a delayed neurological deficit and augmentation in mean cerebral flow rate over 150 cm/sec. The cerebral microdialysate samples were collected and measured in regular intervals postoperatively. The concentration of nitric oxide metabolites was determined by a test assay. The concentrations of markers of cerebral energy metabolism (lactate, pyruvate and glucose) as well as markers of neuronal damage (glutamate and glycerine) were equally measured.

Results: During the time course of the concentration of nitric oxide metabolites no lasting significant difference was detected between patients with and without vasospasm. In this study nitric oxide does exist in the same concentration in the patient group without vasospasm. There is a significant to highly significant direct proportional correlation in the time course between nitric oxide and pyruvate, nitric oxide and glucose as well as nitric oxide and glycerine. A significant to highly significant indirect proportional correlation is shown between nitric oxide and glutamate.

Conclusion: The results of this study suggest that a higher local production of nitric oxide and thus augmented production of peroxynitrite cannot be considered the main factor in the pathogenesis of vasospasm. This could imply that initially after SAH there is neither a local lack of nitric oxide nor later an overproduction of nitric oxide. A parallel measurement of cerebral metabolites by microdialysis is able to show differentiated views about cerebral metabolism in damaged areas, but at the moment microdialysis is not able to predict the exact clinical outcome of patients after SAH.